

**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ESTUDO CLÍNICO DA ONCOCERCOSE
NA GUINÉ- BISSAU**

JOSÉ AUGUSTO GIL MARTINHO FORTE

Lisboa - 2007

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Medicina, na
especialidade de Oftalmologia, apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Este trabalho foi desenvolvido e executado no âmbito do Projecto “Luta contra a Oncocercose na República da Guiné-Bissau”, apoiado pela Comunidade Económica Europeia / União Europeia, tendo como participantes

- Instituto de Higiene e Medicina Tropical – Lisboa
- Natural History Museum – London
- Centro de Medicina Tropical – Bissau
- Ministério da Saúde da República da Guiné-Bissau

e a colaboração do

- Serviço Universitário de Oftalmologia do Hospital de Egas Moniz – Faculdade de Ciências Médicas – Lisboa

Com a coordenação de

- Prof. Doutor António Santos Grácio
- Prof^a. Doutora Maria Amélia Grácio
- Prof. Doutor L. N. Ferraz de Oliveira

Em memória dos meus pais

À Maria de Lurdes

Às minhas filhas
Inês e Catarina

Ao meu Mestre, Amigo e Oorientador desta tese
Professor Doutor Luis Nuno Ferraz de Oliveira

AGRADECIMENTOS

Uma tese de doutoramento é um marco importante, e pode representar o início de actividade profissional ou o resultado de conhecimento adquirido e trabalho realizado ao longo da vida. Tenho de recordar e agradecer a pessoas que foram importantes, e referências na minha formação humana, científica e cultural.

Esta trabalho foi feito com o apoio de várias instituições, cientistas, colegas e amigos, além do suporte da Família. Estes são apenas alguns deles, a quem quero expressar a minha gratidão.

Fui privilegiado pela imensa sabedoria, inteligência, competente capacidade técnica, experiência científica e paciência do Professor Doutor Luis Nuno Ferraz de Oliveira, assim como pela plena confiança que em mim depositou na concepção do presente estudo. A orientação que recebi, foi marcante no desenvolvimento da autonomia científica que me foi concedida.

Os seus conhecimentos sábios e a sua crítica tolerante e perspicaz, foram uma mais valia importante para o conhecimento da realidade dos locais onde o trabalho foi desenvolvido, reflectindo muito da sua vasta experiência de vida em terras africanas. Foram para mim, um riquíssimo património conceptual e metodológico, que laboriosamente me foi transmitindo ao longo das últimas três décadas, e que espero se reflecta em parte no presente estudo.

À Professora Doutora Maria Amélia Grácio e ao Professor Doutor António Santos Grácio, companheiros e grandes amigos das missões de trabalho de campo na República da Guiné-Bissau, pela contribuição e colaboração na concepção e realização do presente estudo, assim como nas diferentes vertentes da investigação. Os seus conselhos, disponibilidade, grande empenho, capacidade de trabalho, inteligência e amizade foram muito importantes.

De realçar a sua experiência científica e conhecimento de trabalho nas difíceis zonas de savana do leste da Guiné-Bissau, onde com o seu planeamento e logística, as mais difíceis tarefas se tornaram fáceis e agradáveis.

Ao Professor Doutor Fernando de Pádua que em mim acreditou desde estudante, e me proporcionou as condições humanas e científicas para o bom desenvolvimento das minhas actividades ao longo da vida profissional. À sua disponibilidade, conselhos, ideias brilhantes, sabedoria, espírito crítico, grande amizade e empenho na minha formação, expresso aqui o meu profundo reconhecimento e grande amizade.

Ao Professor Doutor José Pereira Miguel pelo privilégio que tive na orientação que sempre recebi, assim como da sua vasta experiência científica e plena confiança que me transmitiu e depositou. A aprendizagem dos primeiros passos e das várias técnicas epidemiológicas e de saúde pública. As palavras de apoio e incentivo. Os conselhos e a grande amizade.

Ao Dr. Luis Negrão, pelo empenho, colaboração e aconselhamento no desenvolvimento do estudo nas áreas epidemiológica e preventiva e discussão estatística.

Ao Professor Doutor Paulo Ferrinho, pelo apoio inicial na discussão do desenho, das várias técnicas epidemiológicas e planeamento de estratégias para a boa execução do estudo e orientação estatística.

Ao Dr. Pedro Aguiar pela orientação e discussão estatística.

Aos Professores Doutor Abílio Antunes, Dr. Carlos Araújo, Professor Doutor João Luis Baptista e Professor Doutor Jorge Seixas, enquanto responsáveis pelo Centro de Medicina Tropical de Bissau, pelo apoio que me foi prestado ao longo dos anos nas diversas missões realizadas.

À memória do Professor Doutor Geoffrey Rose (London), Professor Doutor Joseph V. Joossens e Professor Doutor Anton Amery (Leuven), pelos conhecimentos científicos e humanos que me transmitiram nos anos de trabalho conjunto, e que bastante importância tem tido na minha actividade clínica e de investigação.

INDICE

I – ONCOCERCOSE A DOENÇA – EPIDEMIA DO PASSADO E DO PRESENTE E QUE FUTURO?	1
1 - INTRODUÇÃO	3
2 – DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	9
3 – EPIDEMIOLOGIA	13
4 – OS CAUSADORES DA DOENÇA	15
4 . A – O VECTOR	15
4 . B – O PARASITA	24
5 – DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO	28
5 . A – Avaliação qualitativa	30
5 . B – Avaliação quantitativa	30
6 – DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	31
6 . A – Características gerais da doença	31
6 . B – Oncocercomas	33
6 . C – Dermatite oncocercótica	35
1. Lesões dérmicas – considerações gerais	35
2 . Alterações precoces	35
3 . “Craw-craw” ou “galeria filariana”	36
4 . Edema	37
5 . Transformação dérmica inicial ou “pele de lagarto”	37
6 . Despigmentação tardia ou “pele de leopardo”	37
7 . Atrofia	38
6 . D – Cadeia linfática	38

6 . E – Perda de peso	39
6 . F – Síndrome oftalmológico	40
1 . Lesões oculares - considerações gerais	40
2 . Diversidade geográfica da oncocercose ocular	42
3 . Lesões oculares precoces	43
4 . Conjuntiva	44
5 . Córnea	44
1 . Queratite punctata	45
2 . Queratite esclerosante	46
6 . Câmara anterior	47
7 . Iridociclite	48
8 . Glaucoma	49
9 . Coriorretinite	49
10 . Nevrite óptica	51
7 – FACTORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA CEGUEIRA	51
8 – IMPORTÂNCIA EM SAÚDE PÚBLICA	53
9 – IMPACTE SOCIAL E ECONÓMICO	54
10 – PREVENÇÃO DA CEGUEIRA	55
11 - TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	56
11 . A – Considerações gerais	56
11 . B – Ivermectina	56
11 . C – Efeito antiparasitário	57
11 . D – Impacte na transmissão do parasita	59
11 . E – Esquema terapêutico	60
11 . F – Eficácia do fármaco	60
11 . G – Toxicidade	61

11 . H – Reacções secundárias	61
II – ONCOCERCOSE – A DOENÇA NA REPÚBLICA DA GUINÉ-BISSAU.O PAÍS, A POPULAÇÃO E A EPIDEMIA	63
1 – CARACTERIZAÇÃO HISTÓRICO-GEOGRÁFICA	65
2 – A DOENÇA NA REPÚBLICA DA GUINÉ-BISSAU	74
3 – OBJECTIVOS DO ESTUDO	79
4 – MATERIAL E MÉTODOS	80
4 . A – A população em estudo. Localização	80
4 . B – A amostra Seleção, dimensão e estratificação por sexo e grupo etário	80
4 . C – Análise estatística	94
4 . D – Exame médico geral	95
4 . E – Biopsia cutânea – exame dermatológico	95
4 . F – Exame oftalmológico	97
4 . G – Organização e distribuição do fármaco Ivermectina	99
4 . H – Administração e dosagem do medicamento	101
4 . I – Reacções adversas – sua monitorização	106
5 – OS RESULTADOS	106
5 . A – Quantificação das reacções adversas provocadas pelo fármaco	106
5 . B – Microfilárias – sua distribuição média e alterações quantitativas no segmento anterior do olho, antes e após o tratamento farmacológico com ivermectina	113
5 . C – Oncocercose ocular – alterações oftalmológicas, observadas aos três e doze meses após o tratamento com ivermectina	118
5 . D – Índices de cegueira	132

6 – DISCUSSÃO	134
7 – CONCLUSÕES	142
III – ONCOCERCOSE NA REPÚBLICA DA GUINÉ-BISSAU IMAGENS DO PASSADO, DO PRESENTE E PARA O FUTURO	149
IV – FORMULÁRIOS DE REGISTO	189
V - BIBLIOGRAFIA	199

I – ONCOCERCOSE

A DOENÇA.

EPIDEMIA DO PASSADO E DO PRESENTE, E QUE FUTURO?

1 - INTRODUÇÃO

A oncocercose ou “cegueira dos rios” é uma doença que acompanha as populações africanas desde os primórdios da sua existência. Os africanos estão muito familiarizados com a doença, mas o conhecimento das suas características e sintomas iludiram os clínicos europeus até meados do século XX.

Durante o período colonial, o “craw-craw”, como era conhecida, era identificada como uma doença de pele, e classificada como uma das inúmeras “infecções” tropicais.

Em 1875, a mesma foi classificada como uma filaríase, causada por um “verme parasita”, após a observação “cuidada” de seis doentes no Ghana, com “intratabilidade, irascibilidade e contagiabilidade”, e no exame microscópico da pele ter sido descoberta “a filária” (O’ Neill, 1875). A microfilária foi mais tarde descrita por Leuchart em 1893, que lhe deu o nome de *Onchocerca volvulus*. No entanto, apenas em 1926, em Freetown na Serra Leoa, é que foi devidamente esclarecida a transmissão do parasita e o seu ciclo de desenvolvimento (Blacklock, 1926 a,b), assim como a sua ligação ao vector “mosca preta” (*Simulium damnosum*), descobrindo-se que, o parasita tem uma maturação intermédia no insecto. Estas descobertas da causa e do ciclo de transmissão da “cegueira dos rios” foram seguidas do conhecimento e entendimento dos efeitos da doença (Burnham, 1998).

Os índices de cegueira na África Central e Ocidental, eram há muito conhecidos como dos mais elevados do mundo, mas pensava-se serem devidos ao tracoma ou à avitaminose A, porque não havia um conhecimento perfeito da Oncocercose. Historicamente era uma doença da pele, e só após ser verdadeiramente estudada se percebeu a sua verdadeira tragédia social e oftalmológica (Budden, 1957).

No entanto, a primeira tentativa de ligar a cegueira à oncocercose foi feita em 1916 por Robles, que estudava a doença na América Central, mais

especificamente na Guatemala (Luna, 1918), onde a doença chegou através do comércio de escravos vindos de África (Nelson, 1991). Uma associação similar foi descrita nalguns trabalhos realizados no Congo Belga (Rodhain, 1920). As primeiras informações da gravidade da doença em termos comunitários e a indicação de que a oncocercose era um grande problema de saúde pública, foram referidos no Congo, onde na bacia hidrográfica do rio Santauru, 20% dos residentes eram cegos e 50% tinham “complicações oculares” (Hissette, 1931).

Apesar da crescente evidência da ligação da oncocercose à cegueira, pouco se sabia acerca das interações exactas da doença e dos olhos, sendo o oftalmologista Harold Ridley, no Ghana, quem a estudou atentamente no âmbito das doenças tropicais oculares (Apple, 1996). Fez os primeiros estudos comunitários em grandes grupos populacionais, usando equipamento oftalmológico ainda pouco sofisticado, mas que culminou com um trabalho muito importante, sobre o estudo da doença no seu meio, e as respectivas repercussões oftalmológicas (Ridley, 1945).

Outros estudos foram realizados durante mais alguns anos, tendo sido compilados e sumarizados (Waddy, 1969), e após longa análise e estudo (Patterson, 1978), foi feita a ligação conclusiva entre a oncocercose e a altamente incapacitante cegueira em África.

Finalmente entendeu-se a dinâmica da Oncocercose e conseqüentemente enfatizou-se a cegueira, por ser a consequência mais grave e incapacitante, juntamente com os sinais dermatológicos há muito identificados, assim como os restantes sintomas clínicos físicos e psicológicos.

À medida que os efeitos do flagelo eram conhecidos, mais a oncocercose atraía a atenção de especialistas europeus e americanos. Embora tendo um conhecimento crescente da doença e dos seus efeitos, os especialistas de saúde pública lutaram sempre com um arsenal limitado e por vezes com condições de trabalho desesperantes face a gravidade da situação.

As opções de quimioterapia, foram primeiro o Suramin (Budden 1976), potente macrofilaricida (Van Hoof, 1947) e a seguir a diethylcarbamazina (DEC) (Lariviere, 1985), um microfilaricida de primeira geração (Hewitt, 1947), mas provou-se que ambos eram desaconselháveis devido aos seus efeitos secundários adversos e graves (Taylor, 1986). A opção cirúrgica, da nodulectomia, provou ser ineficaz (WHO, 1987, Albilz, 1988). Restou o controlo do vector como única alternativa (Renz, 1987), mas mostrou-se impraticável, devido aos problemas bio-ecológicos e ambientais associados ao uso do DDT (WHO, 1969, Fairchild, 1945, Akpobona, 1994). Finalmente, na década de 1980, iniciou-se com grande expectativa o tratamento em grandes grupos populacionais com um novo fármaco, a ivermectina, com resultados muito animadores (WHO, 1987, WHO, 1999, WHO, 2000).

Durante o Sec. XX, a oncocercose agravou-se na África Ocidental e Central. A população cresceu, houve alterações climáticas e grandes mudanças políticas locais, levando a migrações forçadas, tendo todas estas causas, exacerbado uma grande variação dos focos infecciosos que se contam em séculos de evolução (Hunter, 1966). O custo social da doença aumentou assim como o seu impacto económico e humanitário; devido sobretudo a uma série de secas severas e contratempos climáticos, que levaram à necessidade da intensificação do desenvolvimento agrícola, em particular nas zonas ribeirinhas infestadas por “moscas pretas” e oncocercose. É nestas zonas que se encontram, geralmente, os melhores solos aráveis e o melhor acesso a reservas hídricas. A confluência destes dois factores, teve grandes repercussões não só nos custos da saúde e produtividade, mas também forjou uma aliança de pobreza e doença que aparecem em situações como estas de grande flagelo humanitário (WHO, 1969, Benton, 1998).

A ajuda internacional e os centros de decisão ligados à saúde comunitária, colaboraram conjuntamente, mobilizando-se na luta contra a doença, porque a seca e a fome, de uma forma geral, necessitam de apoio da comunidade internacional, em regiões de grande debilidade económica, nomeadamente em África (WHO, 1973).

Era degradante e humilhante para a comunidade internacional, ver na África Ocidental aldeias decadentes, semidestruídas e abandonadas à sua infíma pobreza, os melhores campos agrícolas desertos e incultos nas zonas endêmicas, e filas de homens e mulheres cegos, conduzidos por crianças que os guiavam com o apoio de “paus condutores”.

Era o que se podia dizer “a transmissão da doença do adulto à criança através dos paus condutores” (Nwoke, 1992).

Na década de 1970 esta situação dramática e incômoda para a comunidade política, económica, financeira e científica mundial, levou a que, o Banco Mundial (W.B.), a Organização Mundial de Saúde (WHO), a Organização para a Agricultura e Alimentação (FAO), o Programa para o Desenvolvimento das Nações Unidas e o Wilmer Eye Institute da Universidade Johns Hopkins, colaborassem conjuntamente e através de dadores e financiadores internacionais, dessem início a grandes campanhas de luta contra a doença, que se têm prolongado até agora e irão continuar nas próximas décadas (WHO, 1973, WHO, 2001).

A Organização Mundial de Saúde como executor de programas de saúde, o Banco Mundial como fiscalizador económico e o PNUD e a FAO como responsáveis por diversos planos de desenvolvimento socio-económicos, formaram o grande consórcio das instituições mundiais para a erradicação e controlo da oncocercose (WHO, 2001).

Esta parceria, juntou inúmeros profissionais da assistência comunitária internacional, ligados aos mais diversos ramos da ciência – medicina, biologia, química, farmácia, veterinária, engenharia, agronomia e gestão financeira e económica – na mesma confluência de interesses humanitários, cujo trabalho tem granjeado reconhecimento e apreço pela sua grande importância no desenvolvimento dos cuidados de saúde pública e comunitária, quer a nível regional africano, quer a nível mundial (WHO, 2000 a, b, c, d, e, f, g, h, i, k, Benton, 2002).

Em 1974, deu-se início ao trabalho de campo do Onchocerciasis Control Programme (OCP), com os estudos de entomologia relacionados com o vector *Simulium damnosum* e a transmissão do parasita *Onchocerca volvulus*, que mostraram elevados índices de parasitose, cujo controlo nalgumas áreas rurais inóspitas se mostrou impossível. Os enxames de “moscas pretas” (vectores), mantinham-se altamente infectantes devido ao grande reservatório de parasitas na população humana. Nestas zonas iniciais de estudo, a oncocercose era devastadora, afectando, nalgumas zonas, mais de 90% da população (Davies, 1981), eram as chamadas “zonas oncho” (Crisp, 1956, Brown, 1962, WHO, 1985, WHO 1995).

No século XX, e até à década de 60, não havia tratamento farmacológico adequado, e o único acesso efectivo ao controlo da oncocercose seria interromper a transmissão do parasita, reduzindo substancialmente a densidade das moscas infectadas (WHO, 1966). Estas poderiam ser controladas no seu estágio larvar, porque os seus sítios de nascimento, estavam confinados a áreas de açudes e cascatas, onde corria água limpa, transparente e oxigenada (Hougard, 1992, Molyneux, 1997). Foi colocado larvicida nestas áreas numa tentativa para eliminar as larvas e/ou as pupas dos Simulídeos transmissoras da doença antes de atingirem a maturidade (Garms, 1979). Após monitorização e seguimento apertados do impacto ambiental, verificou-se que havia graves danos no ecossistema local, pelo que foram tomadas medidas de protecção sobre a fauna e flora, para que não existissem efeitos adversos da utilização dos produtos químicos (WHO, 2000). Até ao final da década de 1980, o trabalho foi baseado exclusivamente na estratégia do controlo do vector, o que mostrou resultados pouco animadores (WHO, 1989, Philippon, 1990, Hougard, 1993, WHO, 1995, WHO, 1995 b, Hougard, 1996).

As opções alargaram-se e no início da década de 1980, como foi referido iniciou-se o tratamento farmacológico dos doentes com o Suramin e o DEC, mas no entanto os seus efeitos secundários restringiam o seu uso (Greene, 1985, Lariviere, 1985, Awadzi, 1986). Em meados dessa década e após anos de investigação começou a ser usada a Ivermectina (Mectizan®), que mostrou ser eficaz contra a microfilária *Onchocerca volvulus* (Aziz, 1982 a,b, Taylor,

1986, Sutherland and Campbell, 1990, WHO, 1995, WHO, 1996, WHO, 1996 a, b, WHO 1998, Boatin, 1998).

A ivermectina é um microfilaricida, que não mata os vermes adultos, os quais no entanto, continuam a produzir microfíliarias perniciosas, embora cada vez em menor número, diminuindo os sintomas e inibindo a reprodução dos vermes adultos ao longo da sua vida, que pode atingir cerca de 14 anos (Brown and Neu, 1990). As vantagens da ivermectina são sobretudo duas. Primeiro, alivia os sintomas, prevenindo o aparecimento de lesões futuras e restringindo a possibilidade de maiores danos das lesões já instaladas. Segundo, mata as microfíliarias, diminuindo a probabilidade da ingestão e transmissão pelas moscas pretas, no caso de indivíduos parasitados por filárias adultas reprodutivas. Assim reduzindo a intensidade da transmissão da doença, o seu efeito é particularmente benéfico no controlo desta, sobretudo em novas zonas, reduzindo a microfilarémia na população (Aziz, 1982, Coulaud, 1983, Diallo, 1986, Taylor, 1988, Kurtak, 1990, Gordon, 2002).

A ivermectina é um fármaco potente no tratamento individual da oncocercose e é conhecido o seu potencial em saúde pública (Remme, 1990, Dadzie, 1991), mas a grande dúvida é de como através do tratamento médico se pode evitar a transmissão regional entre zonas endémicas e zonas livres da parasitose. E a grande questão é a forma como deve ser feita a cobertura medicamentosa para proteger as comunidades (Coulaud, 1984, Brown, 1990, De Sole, 1990, WHO, 1996, Etya'alé, 2002).

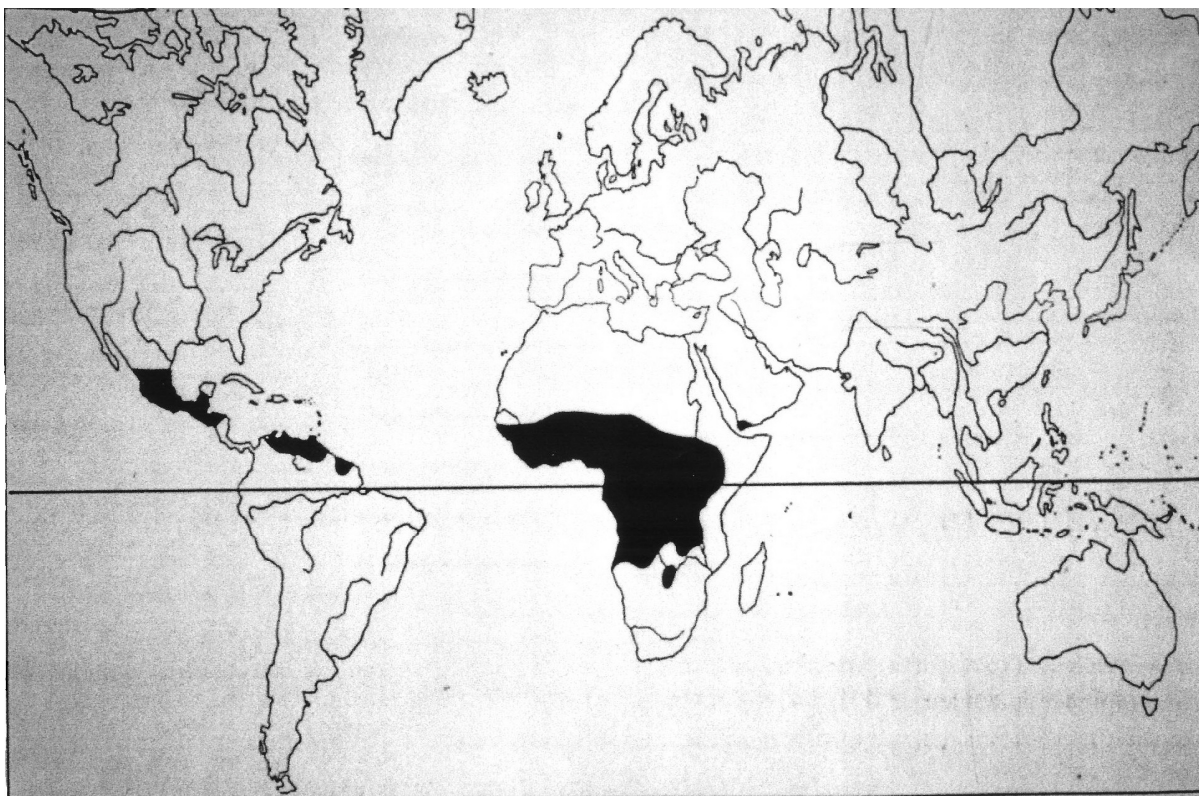
Muitos estudos epidemiológicos têm sido efectuados, indicando que pode ser possível o controlo da oncocercose com uma boa cobertura farmacológica com ivermectina junto das populações, devendo no entanto, ser feita uma monitorização conveniente, por um período longo de tempo, e se possível evitar o uso de larvicidas nos cursos de água (Duke, 1968, Campbell, 1985, Plaisier, 1990, WHO, 2000, WHO, 2000 b).

É neste contexto que o nosso estudo se realizou, procurando minimizar o sofrimento e as carências, quer em termos individuais, quer em termos

comunitários nas longínquas e inóspitas regiões do leste da República da Guiné-Bissau (Grácio, 1991).

2 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

As zonas geográficas endêmicas da oncocercose humana, provocada pela *Onchocerca volvulus* localizam-se na África Tropical, no Sul do Yemen, no México, na América Central e na América do Sul. Em África o limite setentrional da oncocercose endêmica, coincide aproximadamente com o paralelo 15 e vai do Senegal ao Mali, ao Níger e ao Tchad, subindo ao Sudão, até à região de Abou Hamed, a 19° 15' de latitude norte, para descer até à Etiópia. Mais a Sul, encontram-se zonas endêmicas da doença (de Oeste para Este) Gambia, Guiné-Bissau, Guiné Conacri, Serra Leoa, Libéria, Mali, Costa do Marfim, Burkina-Fasso (Alto-Volta), Ghana, Togo, Benin, Nigéria, Camarões, Guiné Equatorial, República Centro-Africana, Congo, Zaire, Ruanda, Burundi e Uganda. O limite meridional da doença começa no paralelo 14 de latitude Sul em Angola, e estende-se para nordeste, até junto da fronteira com a Zâmbia, para atingir diversas regiões do Zaire na latitude Sul do paralelo 8, desce para Sul até ao Malawi, atingindo o limite mais meridional na latitude de 17°, subindo para a Tanzânia aos 12 ° de latitude Sul. Pequenos focos foram encontrados no Quênia (junto à fronteira com o Uganda) e no Norte do Zimbabwe e no Norte de Moçambique (Rolland, 1974, De Sole, 1991, Abbey, 1992, Boatín, 1997, Johnson, 1998, WHO, 2000).



Mapa 1 – Zonas endêmicas de oncocercose. (OMS – 2000)

No entanto, a região mais endêmica e mais extensa de Oncocercose é a bacia do Rio Volta, que engloba partes do Benin, Costa do Marfim, Ghana, Mali, Níger e Togo, assim como a totalidade do Burkina-Fasso (Abiose, 1994, Murdoch, 1997).

A oncocercose é endêmica no Sul do Yemen, em Taiz e três regiões periféricas, alargando-se para norte até próximo da fronteira com a Arábia Saudita (WHO, 1976).

Na América Latina, a oncocercose é endêmica no México, Guatemala, Colômbia, Venezuela e Brasil (Monjisiau, 1965, WHO, 1976, Shelley, 1991, Zimmerman, 1994, Shelley, 1997, Coelho, 1998, Vivas-Martinez, 2000 a,b).

No México, estão identificados três regiões endêmicas: a primeira, no estado de Oaxaca, atinge uma superfície de cerca de 1400 Km² entre os 17° 25' e 17° 48' de latitude norte e 96° 12' e 96° 40' de longitude oeste. Os dois outros focos endêmicos encontram-se no Estado de Chiapas. O mais setentrional dos dois, ocupa cerca de 700 Km² entre 16° 52' e 17° 7' de latitude norte e 92° 28' e 92° 40' de longitude oeste. O segundo destes focos, está situado entre 15° 4' e 15° 57' de latitude norte e 92° 5' e 93° 7' de longitude oeste, envolvendo uma região de cerca de 6800 Km², onde se encontram extensas plantações de café. Mais a Sul e estendendo-se para leste, encontra-se a zona endêmica de Huehuetenango na Guatemala. Nos 22 distritos administrativos Guatemaltecos, sete são considerados zona endêmica. A oncocercose, constitui um grave problema de saúde pública na área compreendida entre o rio de Los Esclavos a este, e o rio Nahialate a oeste (Cupp, 1992).

A Colômbia, tem uma região endêmica relativamente pequena na bacia do rio Micay, próximo da costa do Oceano Pacífico. É provável que neste país subsistam pequenos focos, pois existem condições ecológicas para tal, mas não estão ainda devidamente referenciados.

Na Venezuela, duas grandes regiões foram identificadas. A primeira na zona leste do país, nos Estados de Monagas, de Azoategui e de Sucre. A segunda, na zona Central do país, localiza-se nos Estados de Aragua, de Carabola, de Miranda e de Guarico. Casos isolados foram encontrados noutras regiões do país (Shelley, 1988, WHO, 1996, Vivas-Martinez, 1998).

No Brasil, a zona endêmica, localiza-se no estado de Amazonas, não muito distante da Venezuela (Shelley, 1991, Vivas-Martinez, 2000 a,b, Stillet, 2001).

3 - EPIDEMIOLOGIA

A oncocercose ou “cegueira dos rios”, é uma doença provocada pela picada de um insecto *Simulium damnosum* (Grácio, 2003) e causada por uma filária nemátode *Onchocerca volvulus* (Grácio, 2003);. Afecta mais de 17 milhões de pessoas em 34 países de África, América Latina e Yemen (Dull, 1998, Johnson, 1998). É a segunda maior causa de cegueira na África sub-sahariana e a terceira a nível mundial. Estima-se que esta doença causa uma prevalência de alta deficiência visual em cerca de 500 000 pessoas e 340 000 cegas (Rolland, 1974, WHO, 1995, Carter Center, 2002, WHO, 2002). Estimativas recentes indicam que cerca de 18 milhões de pessoas estão infectadas, das quais 99% em África (WHO, 2000). Cerca de 120 milhões de pessoas vivendo nas zonas endémicas nos três continentes estão em risco de desenvolverem a doença (WHO, 2000).

A infecção é transmitida pessoa a pessoa pelas “moscas pretas” *Simulium damnosum*, que inoculam as larvas infectantes durante a refeição sanguínea (Basañez, 1994). Estas microfilárias provêm de larvas adultas fêmeas e machos que estão localizadas em nódulos sub-cutâneos (oncocercomas). As fêmeas produzem milhões de microfilárias durante a sua vida, que dura cerca de 14 anos. As microfilárias induzem a patologia característica da doença: dermatite crónica e atrofia da pele, linfadenite, fibrose e inflamação ocular que pode conduzir à cegueira (Hoerauf, 2003). As consequências mais dramáticas da oncocercose só podem ser totalmente avaliadas quando a cegueira, a baixa da acuidade visual ou a retracção do campo visual são consideráveis (Abiose, 1994, Murdoch, 1997).

A epidemiologia da oncocercose, é a de uma doença de transmissão vectorial, na qual o homem é o único hospedeiro vertebrado (Boussinesq, 1997). A infecção pela *Onchocerca volvulus*, assim como as outras filariases, é caracterizada pela concordância entre o grau de infestação humana e a intensidade da exposição aos vectores contaminados (WHO, 1976).

A epidemiologia da Oncocercose não é uniforme em todas as suas localizações geográficas, porque diversos elementos intervêm na constituição dos quadros patológicos: a presença de variantes ou de famílias parasitárias distintas, a compatibilidade vectorial, as características tróficas das populações de simúldeos locais, a abundância do vector e a variabilidade da resposta humana ao parasita. A estes factores juntam-se os da componente envolvente ambiental, geográfica, social e demográfica, aumentando a complexidade da epidemiologia desta doença nas diferentes áreas da sua repartição geográfica (Buck, 1974, Duke, 1981, De Sole, 1990).

A análise da epidemiologia da oncocercose, compreende factores de risco, que levam a informações muito importantes, que permitem escolher as medidas de luta a adoptar no controlo, e prevenção da doença. A relação posta em evidência entre as diferentes formas geográficas do parasita, e as diferentes apresentações de patologia ocular, com maior ou menor prevalência de cegueira, é uma descoberta muito importante. A aferição e a utilização de modelos matemáticos, permitem prever o impacte das medidas de luta e facilitam a planificação das estratégias (Anderson, 1976, Dadzie, 1990, WHO, 1995 b, WHO, 2000 a).

Os factores que têm papel importante na epidemiologia da oncocercose, não são sómente os que se referem ao homem, parasita e vector, mas igualmente os que se referem ao comportamento individual e da comunidade.

Em relação aos factores próprios dos hospedeiros, não se conhecem diferenças imputáveis ao sexo e idade, e em relação a este último factor, apenas a duração acumulada da exposição ao risco de infecção pode ser valorizada (Babin, 1990). Os factores próprios do parasita, como por exemplo do genotipo, permitem explicar o perfil da doença numa determinada região. Quanto aos vectores, os factores epidemiológicos são importantes na medida em que intervêm na transmissão do parasita. A taxa de transmissão pode variar, quer com a estação do ano, quer com a localização geográfica (Budden, 1963). A abundância do vector está relacionada com as condições hidrológicas, as quais determinam a densidade larvar de simúldeos. A densidade vectorial é

também determinada pelas características de dispersão, que são muito dependentes de factores climáticos, como os ventos dominantes e o grau de humidade (Buck, 1976, Duke, 1998).

Os factores ligados ao comportamento humano, e à comunidade onde está inserido, são particularmente importantes ao nível da planificação, ao trabalho de campo, e à avaliação das medidas de luta contra a doença e sua prevenção (Dadzie, 1997).

A densidade da população humana infectada, em relação à densidade vectorial que eclode, em determinada cadeia larvar, é igualmente determinante e importante na intensidade da infecção, isto é, o número de pessoas infectadas é directamente proporcional à quantidade de moscas que nascem e se desenvolvem numa determinada área (Buck, 1974).

4 – CAUSADORES DA DOENÇA

4 . A. – VECTOR

1- Introdução e posição sistemática

O vector *Simulium damnosum* ou “mosca preta” pertence à família dos Simulídeos e apresentam a seguinte posição sistemática: Filo: Arthropoda; Classe: Insecta; Ordem: Diptera; Sub-ordem: Nematocera; Família: Simuliidae e Género: *Simulium* (Grácio, 1994, Grácio, 2003).

Os simulídeos, são pequenos insectos, holometabólicos [apresentam metamorfoses completas (ovo-larva-pupa-adulto)], de aparência robusta, com as patas curtas e grossas, e as mandíbulas largas. O tórax, curto e escuro é nitidamente arqueado, dando aos simulídeos o característico aspecto de corcunda. As asas são largas, claras e aparentemente sem escamas. O abdómen, segmentado, apresenta na sua parte terminal, o aparelho genital (Picq, 1983, Grácio, 1994, Grácio, 2003).

Em África e no Sul da Arábia, a oncocercose está essencialmente associada ao complexo *Simulium damnosum* (Ovazza, 1967). A propagação da doença resulta essencialmente do tipo de actividade humana, e das alterações do ambiente, especialmente a desflorestação maciça, transformando o habitat florestal em habitat de savana (Hocking, 1953, Dadzie, 1980, Amazigo, 1991, Amazigo, 2002 a, WHO, 1995 b).

2- Morfologia

2.1 - O ovo

O ovo, têm uma forma triangular, com os vértices arredondados, medindo de 0,1 a 0,5 mm de comprimento. A casca é lisa, não apresentando qualquer adaptação especial e o revestimento é viscoso. São de cor branca aquando da oviposição, escurecendo com a embriogénese, aparecendo então com cores rosadas, amareladas e acinzentadas.

2.2 - A larva

A larva dos simulídeos, apresenta um formato mais ou menos cilíndrico, com duas dilatações, uma no tórax, ligeira e outra mais acentuada na parte terminal do abdómen. Pode atingir o comprimento de um centímetro, e uma coloração muito variada, dependendo do tipo de alimentos ingeridos, e apresentar-se de coloração totalmente escura, a esbranquiçada. O corpo da larva é formado por três partes distintas – a cabeça, o tórax e o abdómen.

A cabeça:

A cabeça de uma larva de simulídeo, à observação dorsal, apresenta-se pigmentada, podendo com essa pigmentação expressar-se de duas formas, ou com manchas escuras em fundo claro (modelo positivo), ou manchas claras em fundo escuro (modelo negativo), e um par de finas antenas. Á observação ventral destacam-se dois caracteres de grande valor sistemático – a fenda pós-genal e o hipostoma.

Destacam-se ainda três estruturas acessórias: as escovas cefálicas, que têm por função filtrar as partículas alimentares que se encontram em suspensão na água corrente; as mandíbulas, com dentes apicais, e os palpos maxilares que apresentam uma parte pigmentada.

O tórax:

O tórax, é formado por três segmentos, e dele se projecta uma estrutura – o pseudópodo ou falsa pata – que termina por uma coroa de ganchos, a qual auxilia a larva na sua locomoção.

No último estadio larvar já se apresentam formados os futuros filamentos respiratórios da pupa.

O abdómen:

O abdómen, é formado por nove segmentos, apresentando na sua parte terminal uma dilatação característica em forma de barril, onde se encontram as brânquias rectais. Com funções osmoreguladoras, a coroa posterior de ganchos, que fixa a larva ao substrato e auxilia nos movimentos de deslocação, o pseudópodo e as papilas ventrais, que nem sempre estão presentes (Grácio, 2003).

2.3 - A Pupa:

A larva, na fase final do seu último estadio, segrega uma substância sedosa, com a qual vai tecer um bem elaborado casulo, no qual se aloja e desenvolve até passar à fase de pupa. A pupa consiste no conjunto do casulo e da forma pupal.

O casulo:

O casulo, pode apresentar-se de diversas formas, como cobrindo apenas o abdómen de forma pupal, ou estar reduzido a poucos fios desordenados,

ficando a forma pupal presa ao substrato por fortes ganchos existentes na parte terminal do abdómen, mas o mais frequente é o envolvimento completo de forma pupal na tecelagem do casulo.

A Forma Pupal:

A forma pupal é formada por cabeça, tórax e abdómen.

A cabeça, e o tórax, são formados por uma cutícula dorsal que apresenta muitas vezes pequenos tubérculos, espinhos e sedas. No tórax estão inseridos um par de filamentos respiratórios, com um tronco base do qual partem filamentos secundários.

O abdómen é formado por uma cutícula pigmentada, e apresenta pequenos ganchos, espinhos e sedas nos segmentos terminais (Grácio, 2003).

2.4 - Adulto:

O adulto, de comprimento variável entre 2 e 6 milímetros, de cor geralmente escura, é formado, como em todos os insectos, por três partes distintas: a cabeça, o tórax e o abdómen (Fig. 1).

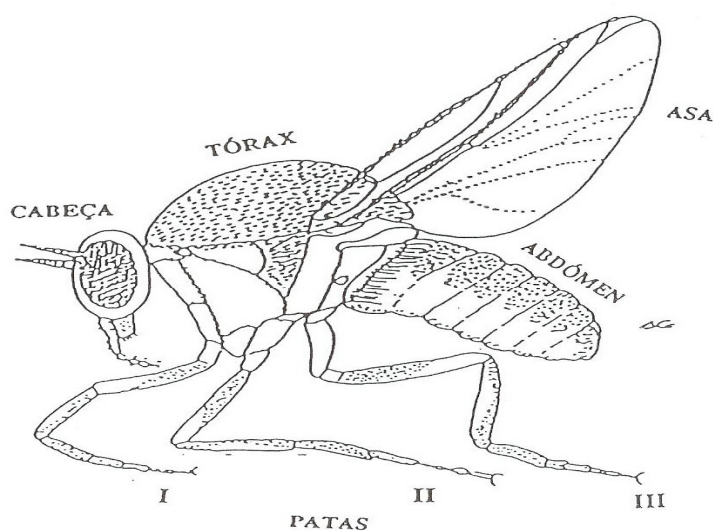


Fig. 1 – *Simulium damnosum* (Grácio, 2003)

A Cabeça:

A cabeça, é composta por seis segmentos fundidos entre si e formando uma cápsula única, onde estão inseridas um par de antenas, a armadura bucal e um par de olhos, que são holóticos (com dois tipos de facetas) no macho, e dicóticos (com um único tipo de facetas) na fêmea, não apresentando ocelos.

O Tórax:

O tórax, é caracterizado por apresentar o escuto nitidamente arqueado, com maior evidência no macho, dando-lhe o aspecto “corcunda” característico desta família.

No tórax encontra-se o escutelo, o pós-escutelo, as asas, largas, claras, sem escamas e com as nervuras anteriores mais espessas que as posteriores, e três pares de patas.

O Abdómen:

O abdómen, é relativamente curto, ovóide e adelgado posteriormente, sendo composto por nove segmentos, articulados entre si por uma membrana flexível. O primeiro segmento está reduzido a um estreito anel de onde emergem longas sedas, sobretudo nos machos.

Na extremidade do abdómen, quer no macho, quer na fêmea, encontra-se a respectiva genitália (terminália e aparelho reprodutor).

3 - Ciclo de vida:

No seu ciclo de vida, os simúlideos apresentam um período de vida aquática, e um período de vida terrestre.

O período de vida aquática, é constituído pelas fases de ovo, larva e pupa. O período de vida terrestre, é constituído pela fase de adulto.

Para completarem o ciclo de vida necessitam em média, de 16 dias.

As fêmeas adultas fazem as posturas, que são constituídas por algumas centenas de ovos, em média de 200/250 ovos, que ficam presos entre si, e ao substrato por uma substância viscosa. A oviposição, é efectuada em substratos existentes nas águas correntes junto à superfície ou um pouco abaixo da mesma. Se é feita à superfície da água, a massa de ovos vai mergulhar até se fixar num substrato que geralmente se encontra até mais ou menos 5 cm de profundidade, podendo atingir o fundo do leito das correntes de água, quando esta se apresenta fortemente oxigenada.

A oviposição do *Simulium damnosum* é feita em águas turbulentas, límpidas e muito oxigenadas.

Os substratos são da mais diversa natureza, desde folhas e troncos de plantas aquáticas ou marginais, a plásticos, vidros, pedras, latas, etc...

O desenvolvimento da larva dos simúlideos pode completar-se em oito dias nos climas tropicais e subtropicais.

Na fase final do último estágio larvar, a larva sofre uma transformação, que fisiologicamente é uma muda larval-pupal, mas em que só aparentemente permanece como larva. Nesta fase são já visíveis os futuros filamentos respiratórios da pupa na região torácica, e a presença dos ganchos dorso-abdominais. A esta curta fase, segue-se a pupa, em que a larva começa a tecer o casulo no local onde se encontra ou então procura um local mais propício para tal. No interior do casulo, por rotura da pele larvar, emerge primeiro o tórax da pupa, libertando-se de imediato os filamentos respiratórios, seguindo-se a cabeça e posteriormente o abdómen.

A construção do casulo, dura em média 40 a 60 minutos, ficando preso firmemente ao substrato, e orientando-se no sentido da corrente. As pupas não se alimentam, respiram através dos filamentos respiratórios e o seu período pupal vai de 2 a 10 dias.

A eclosão do adulto é rápida, e atinge a superfície da água, ou pela existência de duas pequenas bolhas de ar debaixo das asas, que o fazem vir à superfície, ou libertação e subida numa bolha de ar, ou restejamento sobre qualquer objecto que não esteja completamente submerso. Alcançando a superfície da água, voam de imediato.

Tudo indica que pode ocorrer diapausa na fase de ovo. A embriogenese, é influenciada por diversos factores, tais como a falta de água, humidade, oxigénio dissolvido, temperatura da água e luminosidade.

A oviposição efectua-se geralmente ao entardecer, podendo contudo ocorrer noutra altura do dia, desde que esteja nublado, muito húmido e quente, ou então se verifique uma brusca mudança de pressão atmosférica.

O desenvolvimento do ovo, varia com a espécie, e o clima. Enquanto nas regiões tropicais pode durar 36 a 48 horas, nas regiões temperadas pode levar uma semana ou mais.

A fase de larva dos simulídeos, apresenta vários estadios de desenvolvimento, sendo o seu número dependente da espécie, e do clima, mas a predominância é de 6 a 8.

As larvas, após a eclosão, fixam-se a um substracto existente no local da oviposição, ou se este não for favorável, abandonam-se na corrente de água até alcançarem um local adequado ao seu desenvolvimento, onde se fixam. A larva desloca-se com movimentos característicos em forma de vírgula, alimentando-se de minúsculas partículas existentes na corrente de água, principalmente algas dratomáceas, respirando o oxigénio dissolvido na água (Le Berre, 1966, Grácio, 2003).

A eclosão, dá-se por um rasgão no tórax da pupa, através do qual o tórax do adulto emerge, seguindo-se a cabeça e o abdómen, ocorrendo ao longo de

todo o dia, com variações numéricas condicionadas pelas condições climáticas (Grácio, 2003).

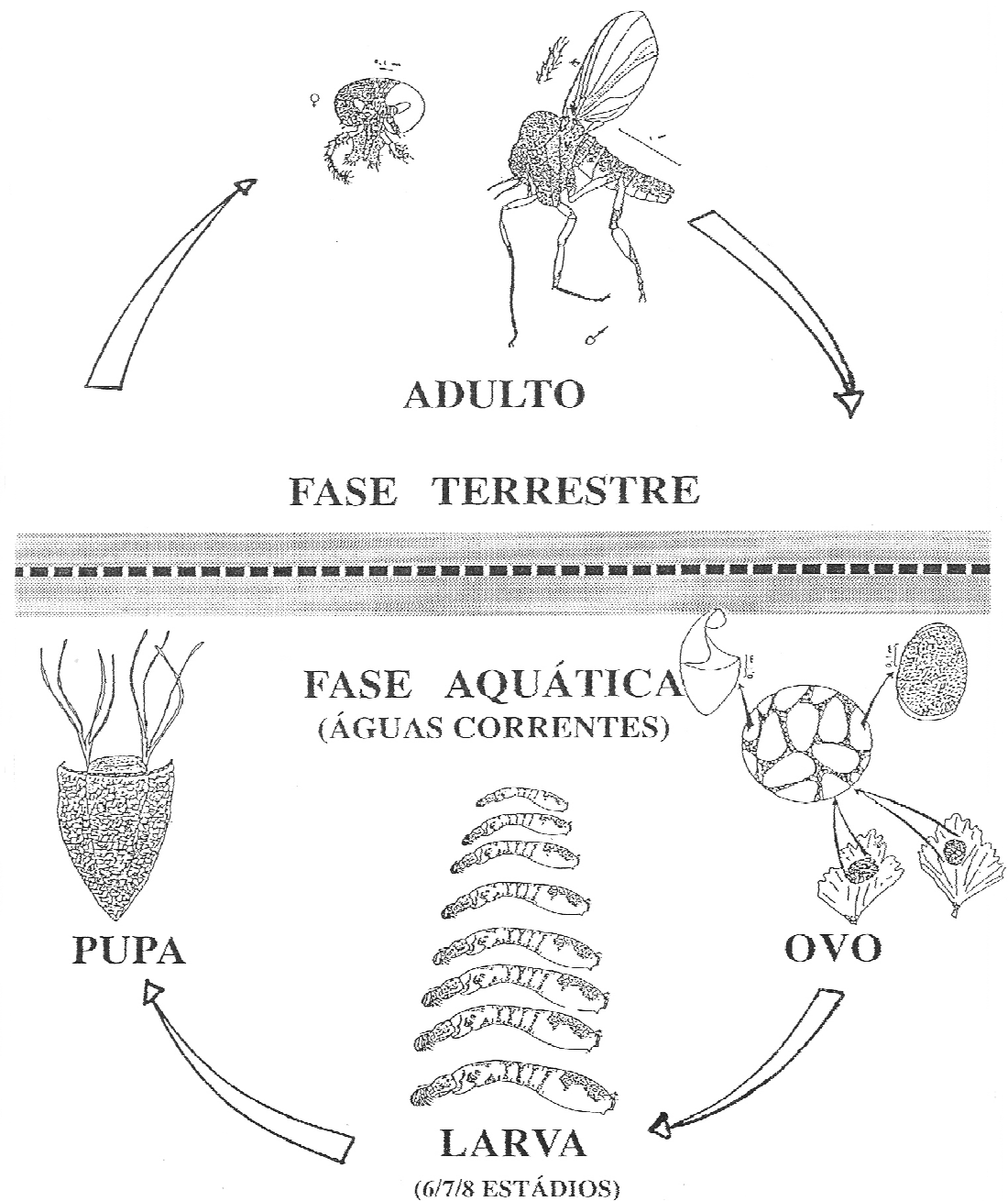


Fig. 2 – Ciclo de vida de um *simúlideo* (Grácio, 2003)

O acasalamento dos simulídeos, pode ocorrer logo após a eclosão, ou então entre a eclosão e a oviposição. Geralmente, dá-se ao entardecer mas pode ocorrer durante a noite.

As fêmeas dos simulídeos, necessitam de uma prévia refeição sanguínea, para que se dê a ovogénese. Podem formar enxames com a finalidade de efectuar a picada, ou a oviposição.

As moscas fêmeas, efectuam em regra, as refeições sanguíneas no exterior das habitações, picando os humanos que repousam fora das suas habitações ou fazem trabalhos agrícolas, e, raramente repousam, no interior das habitações (Johnson, 1985, Prod'hon, 1987).

A picada das moscas processa-se geralmente durante o dia. No entanto, pode efectuar-se também durante a noite, sendo nos períodos do amanhecer e do entardecer que apresentam maior aptência para a refeição sanguínea (Johnson, 1969).

Só as fêmeas são hematófagas, uma vez que os machos se alimentam de sucos vegetais (Dadzie, 1990).

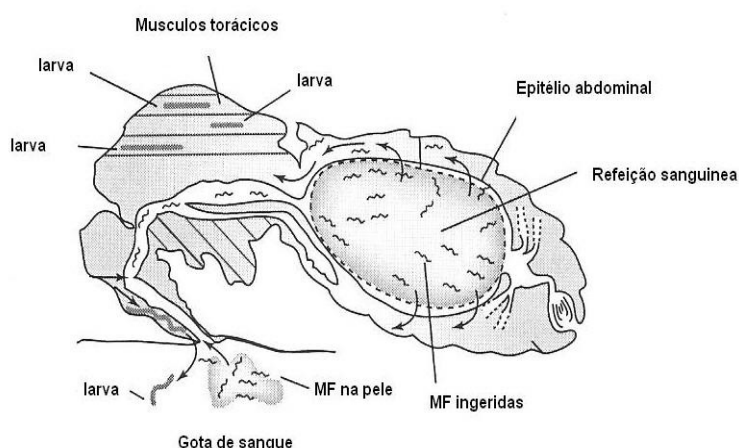


Fig. 3 –Microfilárias de *Onchocerca volvulus* no hospedeiro *Simulium damnosum* e sua passagem para a pele do homem. (Basañez, 2001)

Ao efectuarem a sua refeição sanguínea, os simulídeos são extremamente vorazes, e no acto da picada, não só provocam a dilaceração dos tecidos, como introduzem na pele da sua vítima um anestésico, um anticoagulante e outras substâncias tóxicas, causando as suas picadas, por vezes, dermatites dolorosas que podem persistir por vários dias (Brown, 1962, Le Berre, 1966, WHO, 1966, Walsh, 1977, Grácio, 1994, Burnham, 1998, Duke, 1981, Boussinesq, 1997), no mesmo instante, as microfilárias são introduzidas na pele e passam à corrente sanguínea (Basañez, 2001).

4 . B - O PARASITA

MICROFILÁRIAS

O *Onchocerca volvulus*, é um *nématode* filariforme que parasita o homem, transmitido pelos simulídeos do género *Simulium* (Philippon, 1977). O verme adulto, vive, ou em nódulos fibrosos com localização sub-cutânea e palpáveis, ou instalados em profundidade no tecido conjuntivo e muscular. As fêmeas, medem de 30 a 80 centímetros e os machos 3 a 5 centímetros. A sua longevidade é de 10 a 20 anos (Grácio, 2003). A fêmea produz um grande número de microfilárias, com o comprimento de 250 a 300 µm, que saem dos nódulos e migram para invadir a pele, os olhos e outros órgãos (Duke, 1992). Elas são responsáveis pela maior parte das manifestações patológicas da oncocercose, e têm uma longevidade de 6 a 24 meses (Duke, 1968). As microfilárias, localizadas na pele, e ingeridas por um simulídeo que faz uma refeição sanguínea, evoluem 6 a 12 dias, sem se multiplicar, para darem larvas infectantes, as quais podem ser inoculadas num novo hospedeiro na ocasião de uma refeição de sangue. Após duas mudas sucessivas no hospedeiro humano, sempre sem multiplicação, as larvas atingem a fase adulta (Duke, 1993). As primeiras microfilárias libertadas das fêmeas adultas, podem fazer a sua aparição na pele 10 a 15 meses após a infecção (Taylor, 2000).

O género *Onchocerca*, compreende muitas espécies bem distintas que parasitam o homem, e os animais domésticos e selvagens, em numerosas partes do mundo, quer temperadas, quer tropicais (Duke, 1990).

A espécie *Onchocerca volvulus*, é, tanto quanto se sabe, a única das espécies do género *Onchocerca* que gera microfilárias na pele do homem. A oncocercose no animal, é particularmente frequente nos trópicos, onde a doença humana é endémica, e os casos de infecção humana por estes parasitas é elevada. A doença não é uniforme em toda a sua área de distribuição, e os estudos recentes demonstraram que existe segundo as regiões, troncos distintos, apresentando características diferentes do ponto de vista do poder infectante, e patogénico. Esta biodiversidade, explica algumas diferenças importantes observadas na epidemiologia da doença em zonas de floresta, e em zonas de savana de África, e da América Latina (WHO, 1967, Thylefors, 1977, Thylefors, 1978, Picq, 1983).

As microfilárias penetram no corpo humano após a picada de um simulídeo infectado (Duke, 1966). É provável que as microfilárias tenham um mecanismo quimiotáctil, que lhes permite reconhecerem-se uns aos outros, de tal modo, que os vermes de inoculação recente, dirigem-se para os que estão já fixos no organismo (Burnham, 1998) e desenvolvem-se até atingirem o estado adulto. As filárias adultas acasalam e as fêmeas produzem milhões de microfilárias que migram para a pele.

A larva infectante de *Onchocerca volvulus* muda de estado nos 3 a 7 dias que se seguem à sua entrada no organismo do hospedeiro humano. A muda seguinte para adulto tem lugar 4 a 6 semanas mais tarde (Prost, 1978).

Não se sabe exactamente qual a proporção de larvas infectantes inoculadas que se transformam em vermes adultos. É frequente encontrar no interior do mesmo nódulo oncocercótico vermes juvenis, vermes adultos, e vermes mortos calcificados. A maioria dos vermes adultos estão fixos nos tecidos, e é verosímil que as larvas infecciosas atinjam a fase pré-adulto cerca de dois

meses após a inoculação. Os vermes adultos estão encapsulados e envolvidos numa cápsula protectora de tecido fibroso do hospedeiro, formando nódulos.

Os nódulos são geralmente indolores, mas os maiores e os que se encontram localizados em locais mais sensíveis, especialmente em zonas de maior pressão, e os que sofrem alterações degenerativas, podem tornar-se sensíveis e dolorosos. Reacções inflamatórias ligeiras ou pressões junto dos vermes que se encontram no tecido muscular e aponevrótico próximo das articulações, podem provocar dores intensas. Há casos descritos de nódulos localizados no crâneo e nas órbitas.

É frequente que doentes tratados sintam dores ao nível dos nódulos superficiais. Nos nódulos mais profundos as reacções dolorosas são menores. Podem formar-se abscessos durante o período de tratamento e levar à libertação de grandes quantidades de antigéneo, após a morte dos vermes adultos, formando-se processos inflamatórios e infecciosos, que necessitam de terapêutica adjuvante de anti-inflamatórios e antibióticos.

Em África, os nódulos de vermes localizados profundamente e impalpáveis são provavelmente mais numerosos que os nódulos sub-cutâneos palpáveis. Os nódulos localizados na cabeça, sob o couro cabeludo, são geralmente de pequena dimensão, e podem ser tão pequenos e mal encapsulados que são difíceis de apalpar, sendo no entanto muito perigosos, pois dada a sua localização, libertam grande número de microfilárias na proximidade dos olhos.

Geralmente, os oncocercomas contêm um ou dois machos e duas ou três fêmeas que nunca migram, enquanto os machos têm um instinto migratório muito grande, que diminui com a idade, assim como a actividade reprodutora (Duke, 1975). Aí fazem o seu acasalamento, inseminação e fecundação.

Um número considerável de fêmeas adultas localiza-se em nódulos profundos, e impalpáveis. Diariamente dezenas de microfilárias morrem ou são eliminadas no organismo das pessoas infectadas (Duke, 1990).

Na *Onchocerca volvulus* fêmea é raro encontrar espermatozóides quando o útero está vazio, mas a libertação de ovócitos no útero é a condição preliminar do estímulo dos machos para o acasalamento. Um grande número de ovócitos contrai-se e degenera, podendo acumular-se e ser de seguida reabsorvidos. Os espermatozóides do nemátodo têm um período de vida curto, e a inseminação continua normalmente após o início da embriogenése. Poucos vermes acasalam e as fêmeas grávidas são sistematicamente abandonadas após a inseminação. Do desenvolvimento do ovocito à microfilária madura no organismo da fêmea leva de 3 a 12 semanas (WHO, 1976, WHO, 1995, Grácio, 2003).

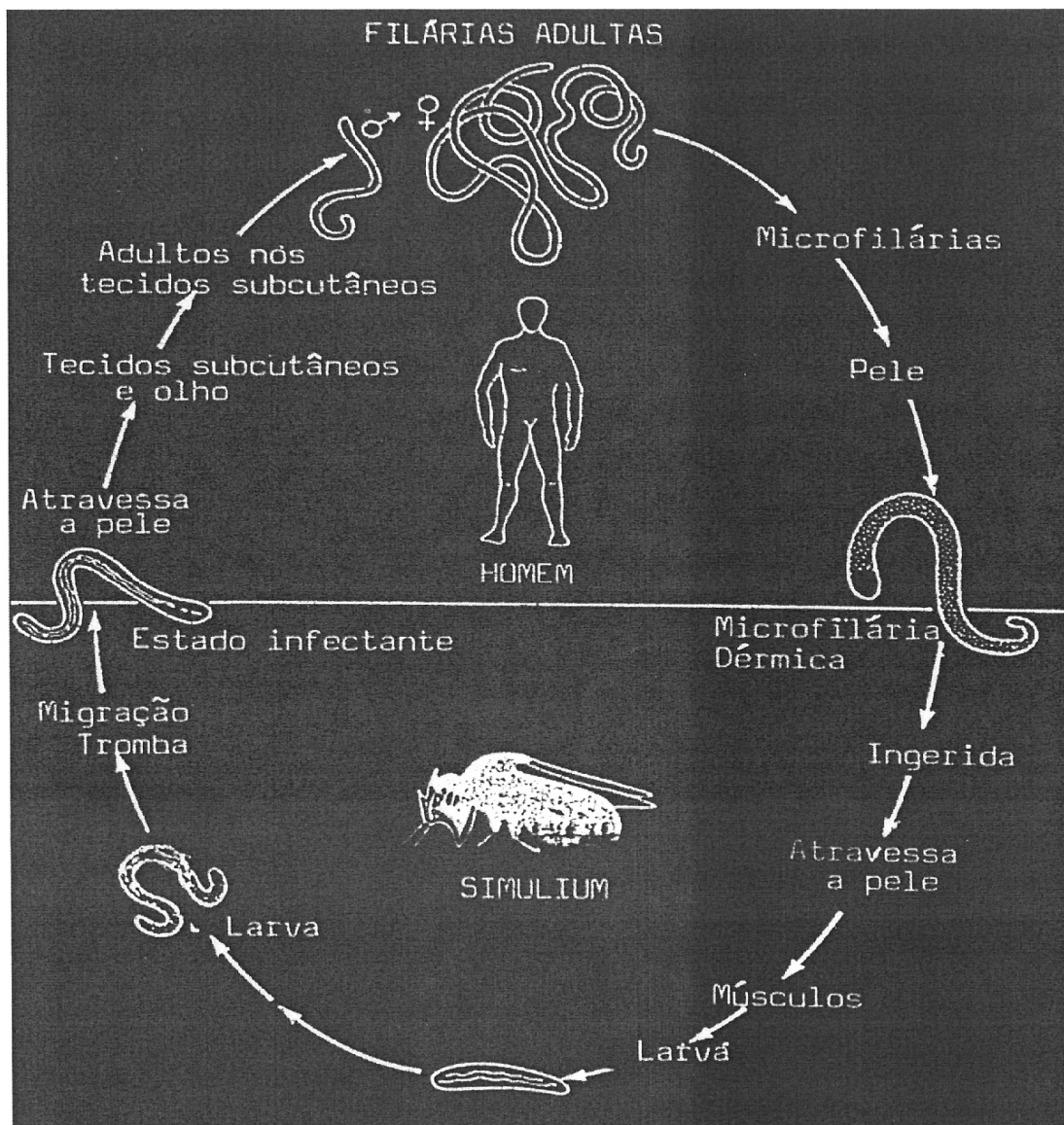


Fig. 3 – Ciclo da *Onchocerca volvulus* (Diallo, 1985)

Observações realizadas com vermes conservados levam a pensar que um verme fêmea liberta entre 700 e 1500 microfilárias por dia no organismo do hospedeiro (Plaisier, 1991, Burnham, 1998).

5 - DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

O aparecimento de microfilárias nas biópsias cutâneas é o método mais utilizado para determinar a prevalência e a intensidade da infecção (Schultz-Key, 1978). Estas biópsias cutâneas, têm de ser feitas cuidadosamente e, não devem conter qualquer partícula de sangue (Duke, 1991). As microfilárias podem ser igualmente observadas no olho, ao nível da córnea e da camada anterior. Em casos de infestação maciça também se observam no sangue e na urina.

Os locais preferenciais para realizar as biópsias cutâneas exsanguês são as omoplatas, o dorso, as nádegas, o peito, o abdómen, o pescoço, a cabeça e as cristas ilíacas (Prost, 1978).

A maioria dos sinais e sintomas da oncocercose são devidos à presença de microfilárias nos tecidos. Provocam processos inflamatórios a nível dérmico, levando à alteração das estruturas cutâneas e dos nódulos linfáticos. Nos olhos elas são a origem das queratites (punctata limbica e esclerosante), uveíte anterior, coriorretinite, nevrite óptica e atrofia óptica post-nevrítica (WHO, 1976).

A oncocercose generalizada é igualmente devida à propagação das microfilárias, especialmente nos indivíduos fortemente infectados que podem estar parasitados até 50 ou 200 milhões de microfilárias na pele (WHO, 1976, Prost, 1979). Microfilárias foram encontradas no sangue de indivíduos não tratados, assim como nos glomerolos renais, nos capilares dos alvéolos pulmonares e nos plexos coroídeos dos ventrículos cerebrais. Devido à propensão para estas localizações, encontram-se com frequência microfilárias

na urina, expectoração e líquido céfalo-raquidiano (Prince, 1961, Pick, 1973, Buck, 1974, Anderson, 1975, WHO, 1976, Prost, 1979).

Em estudos realizados em África com indivíduos infectados, as microfilárias atingem os olhos através da pele da face, e das bainhas dos vasos e nervos ciliares, podendo muito raramente a via de entrada ser o sangue. No entanto, no Yémen, onde os parasitas estão geralmente concentrados ao nível das articulações, e especialmente dos membros inferiores, a penetração ocular é feita sobretudo pela circulação sanguínea. As microfilárias encontram-se também nas lágrimas (Prost, 1980, Dadzie, 1986).

As microfilárias de *Onchocerca volvulus*, podem penetrar no interior do tecido conjuntivo contendo colagénio – pele e córnea – estando esta propriedade ligada à sua actividade enzimática, o que explica a sua localização nos tecidos de órgãos internos (Philippon, 1972, WHO, 1987).

O melhor método de diagnóstico parasitológico da oncocercose, é a biópsia cutânea. Este método simples, quando uniformizado e devidamente realizado, permite uma excelente avaliação qualitativa e quantitativa das amostras, pelo que o número de microfilárias observadas microscópicamente neste tipo de biópsia cutânea reflecte a intensidade da infecção (Sawa, 1975).

As biópsias podem ser feitas com a ajuda de uma agulha, de uma lâmina cortante, de tesouras curvas ou de punsores dérmicos. Os instrumentos com lâminas de corte redondos são mais fáceis de manipular, e permitem fazer a aplicação de uma pressão suficiente para obter um fragmento cutâneo com a espessura desejada. O retalho de pele deve ter a mesma superfície para as amostras recolhidas, não conter sangue, e a espessura deverá conter as partes exteriores das papilas dérmicas, pois é aí que se encontram mais frequentemente as microfilárias. Uma pequena gota de sangue deverá aparecer na ferida (Basañez, 1998). O instrumento da biópsia tem de ser descartável.

5 . A – Avaliação qualitativa:

Nos estudos de prevalência de doença, é suficiente fazer uma biópsia cutânea em cada indivíduo, num local que se pense altamente infectado. Pode determinar-se o local da biópsia, recolhendo múltiplos fragmentos em diferentes locais do corpo, numa pequena amostra da população, e onde for encontrada a localização mais frequente deve extrapolar-se para toda a comunidade em estudo.

Em múltiplos estudos realizados concluiu-se que, em África, o melhor local do corpo humano para realizar a biópsia cutânea é junto à crista ilíaca, nas Américas Central e Sul é na omoplata ou na crista ilíaca, e no Yémen na parte inferior e interna do joelho.

O retalho dérmico é imediatamente colocado numa gota de soro fisiológico ou água destilada, sobre uma lâmina para evitar a evaporação do meio aquoso do exame. O exame microscópico é feito com fraca ampliação (objectiva x10 e ocular x5 a x10). Se se utilizar soro fisiológico, deve procurar observar-se microfilárias ao fim de 10 minutos, mas com água destilada, é necessário esperar 20 a 30 minutos. As microfilárias aparecem lentamente na água destilada, mas se não se observaram no primeiro exame, é necessária uma nova preparação da derme, e voltar a observar os fragmentos da pele aos 30 minutos (Philippon, 1976).

5 . A – Avaliação quantitativa:

Nos casos de avaliação quantitativa, utiliza-se a mesma técnica, mas para obter resultados comparáveis de um inquérito para outro, recomenda-se o emprego de um método normalizado. A biópsia da pele deve ter a mesma superfície dérmica e a mesma profundidade, devendo o fragmento ser depositado em soro fisiológico ou água destilada. A observação das microfilárias de *Onchocerca volvulus* que emergem, deve fazer-se aos 10

minutos e 30 minutos respectivamente conforme o meio aquoso utilizado, for soro fisiológico ou água destilada.

A água destilada deverá ser utilizada preferencialmente ao soro fisiológico pelas seguintes razões:

- a) a aparição das microfilárias em função do tempo parece ser menos variável;
- b) 50% das microfilárias aparecem ao fim de 20 a 30 minutos de forma sensivelmente constante;
- c) A contagem das microfilárias é mais fácil porque elas deslocam-se mais lentamente e não se aglutinam;
- d) O risco de variação da concentração do sal por evaporação é eliminada.

Deve anotar-se imediatamente, e de forma separada, o número total de microfilárias encontradas em cada biópsia, referindo-se o local de recolha e no caso de se realizarem diversas na mesma região, é necessário deixar uma distância de 1 centímetro entre cada uma (Duke, 1962).

Este método permite medir, as variações da densidade da microfilarémia, não somente entre indivíduos, mas igualmente em diferentes pontos do mesmo indivíduo, em circunstâncias e momentos diferentes. É um método muito seguro e sensível para uma boa avaliação farmacológica e possível proposição de medidas de luta e controlo da doença.

A densidade microfilariana ou microfilarémia nas camadas superficiais da pele pode ser consideravelmente influenciada pelas temperaturas ambiente e cutânea, assim como pela estação climática anual (Philippon, 1977).

6 – DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

6 . A – Características gerais da doença

As manifestações clínicas da Oncocercose são essencialmente cutâneas, linfáticas e oculares e o seu diagnóstico não é difícil nas zonas endémicas,

especialmente quando a pessoa apresenta manifestações clínicas evidentes, como os nódulos sub-cutâneos, as zonas de pele despigmentadas ou “pele de leopardo”, atrofia cutânea ou cegueira (WHO, 1974, WHO, 1995, Burnham, 1998). Muitas destas manifestações, cuja etiologia e patogenia são desconhecidas, foram descritas em associação com o emagrecimento geral, dores musculoesqueléticas difusas, epilepsia e nanismo acompanhado de infantilismo sexual.

A extensão e repartição das lesões cutâneas e linfáticas, permitem uma classificação da doença em formas generalizada e localizada. A oncocercose generalizada caracteriza-se por lesões muito assimétricas, por vezes muito marcadas na parte inferior do corpo, e menos comum na parte superior. A forma localizada é assimétrica, e pode estar limitada a um só membro e à sua zona adjacente, ou a uma parte circunscrita do corpo. As manifestações agudas da oncodermite localizada aparecem em indivíduos recém-chegados a zonas endémicas, a forma crónica da oncodermite localizada é sinónimo de oncodermite hiperactiva, ou swoda, e caracteriza-se por exacerbações agudas frequentes (Brown, 1962, Buck, 1974).

Se o diagnóstico da oncocercose dérmica é relativamente evidente, o diagnóstico da oncocercose ocular exige a realização de exames oftalmológicos específicos, com determinação da função visual, a pesquisa da presença de microfilárias intra-oculares e a avaliação das lesões patológicas relacionadas com a infecção (WHO, 1974).

A avaliação da função visual pode ser realizada com a determinação da acuidade visual, com o exame das reacções pupilares e eventualmente o exame do campo visual. O exame oftalmológico ao biomicroscópio, permite observar e contar as microfilárias na câmara anterior e na córnea, avaliar e diagnosticar uma queratite punctata, límbica ou esclerosante, e uma uveíte anterior. Com o apoio de um tonómetro de aplanção ou de indentação, determina-se a pressão intra-ocular. A observação do segmento posterior, deve ser feita sob midríase (usando tropicamida a 1% ou fenilefrina a 10 %) quando possível, seguida de oftalmoscopia directa e indirecta, com observação das

lesões de corioretinite e do disco óptico (Ridey, 1945, Buck, 1974, Potter, 1991).

Estas alterações, podem e devem ser registadas quando existir possibilidade técnica, com retinografias e angiografias fluoresceínicas, que permitem não só estabelecer comparações, como nalguns casos diagnosticar hipóteses de lesão precoce.

Nas zonas endémicas, um grande número de pessoas parasitadas são assintomáticas, e a doença não é diagnosticada senão no decurso de rastreios ou de outras investigações (como a investigação de uma eosinofilia). Alguns doentes apresentam sintomas agudos de localização cutânea ou ocular, mas a maior parte, deles têm uma doença crónica já instalada.

De uma forma geral, observam-se lesões clínicas análogas nas diferentes regiões endémicas do mundo. No entanto, existem diferenças regionais, especialmente na frequência e na gravidade de algumas lesões.

6 . B - Oncocercomas

Os vermes adultos vivem geralmente nos nódulos sub-cutâneos, mas encontram-se também no estado livre na derme. Os nódulos podem estar localizados tão profundamente que são impalpáveis.

Reconhece-se facilmente um nódulo oncocercótico típico: sub-cutâneo, bem delimitado, redondo ou alongado, duro e indolor à palpação. A dimensão é variável, podendo os nódulos variar entre 0,5 cm de diâmetro até uma massa superior a 25 cm. Os nódulos são geralmente livres e móveis, mas podem também ser fixos ao perióstio, às aponevroses profundas ou à pele. São por vezes isolados, mas o mais frequente é apresentarem-se como grandes massas com pequenos nódulos satélites, dando a sensação de tumor lobulado (Abanobi, 1970).

Este nódulo, quando é excisado, revela geralmente um número de nódulos muito superior ao que se palpa. No couro cabelo é frequente serem despercebidos.

Os nódulos oncocercóticos, distinguem-se facilmente dos lipomas, dos quistos sebáceos e dos gânglios. No entanto, os gânglios linfáticos nas crianças, mesmo as nodosidades justa-articulares traumáticas, podem tornar difícil o diagnóstico diferencial (Albiez, 1988).

Nas aldeias localizadas em zonas hiperendémicas, o número médio de nódulos palpáveis nos homens com idade superior a 40 anos é de cerca de 10 (Grácio, 2003), mas, nalguns indivíduos, observaram-se mais de 100. Em África, os nódulos estão habitualmente repartidos à volta da região pélvica (bacia), em particular por baixo da crista ilíaca, do trocanter, do coxís e do sacro. Uma outra localização frequente é a parede lateral do torax. Encontra-se uma fraca localização de nódulos no joelho, perna, calcanhar ou pé. Nódulos estão presentes na cabeça e pescoço em menos de 2% dos doentes infectados com oncocercose (sobretudo as crianças), e são raros nos braços (Duke, 1993).

Na América Central, pelo contrário, encontram-se mais de 50% dos nódulos na cabeça, cerca de 5% no braço, 15% na parede torácica e sómente 25% na cintura pélvica. Nos doentes estudados no foco do Yémen, constatou-se a presença de nódulos na parte inferior do corpo. No entanto estes nódulos eram relativamente pouco frequentes.

Nas imagens radiológicas, os nódulos localizados na parede lateral do torax podem aparecer como tumefações de tecidos moles, índice que pode conduzir à identificação de novos focos de oncocercose.

Sabe-se que os vermes adultos podem permanecer activos no corpo humano durante cerca de 14 a 15 anos.

6 . C - DERMATITE ONCOCERCÓTICA

1 . Lesões dérmicas – Considerações gerais

Na oncocercose, a fibrose dérmica é provavelmente a modificação mais grave. Ela começa cedo, persiste ao longo da infecção, e altera por fim as estruturas dérmicas especializadas (o tecido conjuntivo lacho de suporte da epiderme, as fibras de colagénio e as elásticas entrelaçadas e os anexos da pele) (Brieger, 1998).

Os aspectos microscópicos da dermatite oncocercótica são quase constantes e compreendem:

- a) uma fibrose, que se reconhece pelo aumento do número de fibroblastos entre as fibras do colagénio, fibras reticulares em todo o tecido sub-cutâneo, e envolvendo os vasos dérmicos, assim como pela aparição precoce de tecido cicatricial nas papilas dérmicas;
- b) a presença de um ácido mucopolisacárido, que se traduz por depósitos difusos e focais de material corado pelo azul de genciana entre as fibras de colagénio, e nas células mesenquimatosas estreladas em proliferação.
- c) a existência de melanina nas células fagocitárias da parte superior da derme.

O prurido e as lesões de coceira, susceptíveis de afectar qualquer parte do corpo podem constituir as principais manifestações precoces da dermatite oncocercótica e, por vezes, mesmo as únicas em indivíduos fracamente infectados. O prurido pode ser benigno e intermitente, ou intenso e quase continuo, com escoriações por vezes muito marcadas. Pelo contrário, em muitos casos, o prurido está totalmente ausente (Buck, 1974, Opello, 1995).

2 . Alterações precoces

Uma modificação da pigmentação é geralmente a primeira alteração objectiva, pode atingir qualquer parte do corpo, tal como o prurido, mas em África é

sobretudo o baixo tronco, as nádegas, as coxas e as regiões pré-tibiais que são mais correntemente atingidas. Nas peles mais escuras, as zonas de hiperpigmentação são por vezes perceptíveis, mesmo à luz solar, mas em fotografias obtidas com luz intensa e filme ligeiramente sobreexposto, a sua observação é mais fácil. Estas zonas hiperpigmentadas podem ser manchas (de um diâmetro de alguns milímetros a muitos centímetros), e ter os contornos irregulares de uma carta geográfica. Os seus bordos não são nem elevados nem infiltrados, e não são acompanhados de perda de sensibilidade (WHO, 1995 a).

Em casos raros, a dermatite oncocercótica pode apresentar-se sob a forma de uma ou várias manchas hipopigmentadas parecidas às de outras dermatoses, tais como a estreptocercose, o granuloma multiforme, a lepra tuberculóide, as trepanomatoses e algumas dermatomicoses (Murdock, 1993, WHO, 1995 a).

Logo que a alteração pigmentar está instalada, há um infiltrado de células inflamatórias envolvendo os vasos e anexos. Observa-se geralmente uma acantose, uma hiperqueratose ligeira, uma paraqueratose focal e a presença de alguns melanóforos na parte superior da derme. Os fibroblastos são mais numerosos, e podem ser de grande dimensão com um citoplasma muito basófilo e prolongamentos pontiagudos bem visíveis.

As papilas dérmicas podem apresentar uma banda estreita de tecido cicatricial por baixo da bainha basal; por vezes elas são ligeiramente maiores e contém ácidos mucopolissacáridos. As microfilárias, por vezes raras, por vezes numerosas, tendem a concentrar-se na parte superior da derme (WHO, 1995 a).

3 . “Craw-craw” ou “galeria filariana”

Pápulas podem aparecer em qualquer local do corpo, pequenas ou grandes, agrupadas ou espaçadas. Podem produzir uma secreção líquida e transparente ou até pús. O prurido é geralmente intenso e conduz a lesões de coceira, pequenos pontos hemorrágicos, e por vezes ulcerações infectadas. Este

aspecto da derme é conhecido por “craw-craw” em inglês e “galeria filariana” em francês (Burnham, 1998).

Ao microscópio, estas pápulas revelam ser um abcesso intra-epitelial, composto de quantidades variáveis de líquido, neutrófilos polinucleares e fibrina. Nestes abcessos, os cortes em série mostram usualmente uma ou mais microfilárias. Uma crosta ou uma escama parenquimatosa espessa forma-se sob a pústula.

4 . Edema

Nos doentes gravemente infectados, a pele pode estar tumefacta localmente (“pele de laranja”) ou apresentar um edema linfático mais difuso. Ao microscópio, a derme aparece edemaceada, e contém numerosas microfilárias, que por vezes formam aglomerados nos gânglios linfáticos dilatados. Numerosos fibroblastos estão presentes na derme, e estas modificações podem acompanhar-se de uma atrofia da epiderme (Vlassoff, 2000).

5 . Transformação dérmica inicial, “pele de lagarto”, ou “pele de elefante”

Alguns doentes podem apresentar zonas cutâneas secas e escamosas, muitas vezes dispostas em mosaico, a este aspecto chama-se “pele de lagarto”. Como são modificações precoces, a distribuição destas lesões é variável e elas podem acompanhar-se de um prurido intenso conduzindo à coceira. Pode observar-se nestes casos uma pigmentação desigual (Basañez, 1994).

6 . Despigmentação tardia ou “pele de leopardo”

Um traço marcante, observado com frequência numa dermatite oncocercótica antiga, é a despigmentação localizada em manchas, que afecta mais frequentemente os membros inferiores, sobretudo as regiões pré-tibiais, mas igualmente o pénis e o escroto, mais raramente a virilha ou a axila (Nwoke,

1992, Amazigo, 1991). As zonas despigmentadas são brancas, com focos de pigmentação persistente nos poros e nos folículos pilosos. Podem ser ligeiramente deprimidas ou atróficas (Fuglsang, 1983, Grácio, 2003).

Num pequeno número de biópsias, as microfilárias observadas foram mais raras nas zonas despigmentadas, e mais numerosas nas zonas pigmentadas adjacentes (WHO, 1995, Connor, 1985).

7 . Atrofia

É um estado tardio da dermatite oncocercótica. A pele, na superfície, apresenta um aspecto frágil e lustrado, que é semelhante ao do papel de seda amarrotado. É seca e desigualmente pigmentada. Perdeu a sua elasticidade, e após estirada ou pinçada volta ao estado inicial lentamente, e pode ficar enrugada ou pendente, formando uma multitude de pregas flácidas (Amazigo, 1991).

As fibras elásticas desapareceram da parte superficial da derme, mas as mais profundas podem estar espessas, e formar nódulos ou aglomerados desordenados (Murdock, 1993, Buck, 1974).

6 . D – Cadeia linfática

Todos os grupos superficiais de gânglios linfáticos (cervicais, axilares, epitrocleanos, inguinais, femurais, popliteus, etc...), podem estar atingidos, mas os mais particularmente atingidos são os gânglios drenando as zonas de dermatite oncocercótica, pois tendem a ficar isolados e não são nem dolorosos, nem sensíveis.

Ao microscópio, constata-se uma fibrose da cápsula ganglionar, dos tubérculos e da medula. Os centros germinativos são raros e de dimensão reduzida, ou estão mesmo ausentes. Os seios sub-capsulares estão dilatados, assim como os medulares. Nos primeiros, forma-se um aglomerado de histiócitos e um

grande número de células inflamatórias (plasmócitos, eosinófilos e mastócitos), encontrando-se em toda a estrutura ganglionar. Estes contêm um número variável de microfilárias, sendo mais frequente na cápsula e nos seios sub-capsulares. Algumas destas microfilárias estão intactas e com estrutura normal, enquanto outras estão em vias de degenerescência e envoltas por uma reacção granulomatosa composta de células epitelióides, células gigantes e por vezes eosinófilos e tecido fibroso (Buck, 1974, Prost, 1980).

Segundo os manuais de parasitologia e doenças tropicais transmissíveis, a oncocercose é uma doença na qual o agente infeccioso e as lesões estão confinadas especialmente à pele e ao olho. O papel da *Onchocerca volvulus*, como a causa de uma infecção e de uma doença generalizada, é referido nos estudos recentes, pois têm-se encontrado depósitos de filárias e reacção imunológicas, do tipo reacção antigeneo-anticorpo, nos vasos sanguíneos, fígado, rins, pulmões, baço, cérebro e sistema nervoso central, líquido céfalo-raquidiano e vagina.

Exames ao sangue e linfa revelaram a existência de *Onchocerca Volvulus* em grande número nos canais linfáticos superficiais da derme, assim como nos gânglios linfáticos regionais e vasos sanguíneos, o que mostra que a disseminação das microfilárias se faz pelo sistema hemolinfático (Buck, 1974).

6 . E – Perda de peso

Estudos epidemiológicos, mostraram diferenças acentuadas no peso em adultos do sexo masculino e feminino com oncocercose, e em relação a saudáveis. Em estudos realizados em aldeias situadas em zonas hiperendémicas, mesoendémicas e hipoendémicas, foram observadas diferenças médias de peso corporal de 4 Kg nos homens e 3 Kg nas mulheres (Ovuga, 1992, Newell, 1997). Foram também observadas alterações relacionadas com a carga parasitária.

6 . F - Síndrome oftalmológico

1 – Lesões oculares – considerações gerais

O aparecimento e evolução das lesões oculares da oncocercose têm como causa directa a infecção por *Onchocerca volvulus*, e a sua prevalência e gravidade estão estreitamente ligadas à duração, à intensidade da infecção e mais particularmente à densidade de microfilárias circulantes na cabeça, e no olho (Dadzie, 1989).

Os sinais oculares da oncocercose estão ligados directa ou indirectamente, à presença de microfilárias, mortas e vivas, as quais podem ser observadas com o biomicroscópio (lâmpada de fenda), sendo postas em evidência em todos os tecidos do olho. A entrada de microfilárias nos olhos é desconhecida mas entre as vias mais prováveis incluem-se as bainhas das artérias e nervos ciliares posteriores, a circulação sanguínea, o líquido cerebrospinal e o septo orbital e os ligamentos faciais (Vuong, 1991). As microfilárias podem penetrar na córnea e no segmento anterior através da conjuntiva e das pálpebras, e no segmento posterior pela circulação sanguínea, e em particular, através das bainhas dos vasos e nervos da zona ciliar (Duke, 1976, Vuong, 1991, Umeh, 1999).

A idade em que as lesões oculares aparecem, a gravidade e a frequência da baixa acuidade visual, e da cegueira estão intimamente ligadas à intensidade da infecção na comunidade. Os indivíduos do sexo masculino são geralmente mais fortemente infectados que os do sexo feminino na mesma idade, isto porque as lesões oculares tendem a aparecer numa idade mais precoce e com maior gravidade nos homens, devido a desenvolverem as suas actividades junto dos focos infestantes. As microfilárias podem ser observadas na cornea e câmara anterior do olho (Newland, 1991).

As mesmas lesões oculares encontram-se nas principais zonas endémicas de África e da América Latina. No entanto, nas aldeias da savana africana, a queratite esclerosante e a uveíte anterior são mais frequentes e mais graves do que nas aldeias da floresta, ao nível de endemia comparada (Diallo, 1985).

Este fenómeno, poder-se-ia explicar pela tendência para a presença de um maior número de microfilárias no segmento anterior do olho, nas zonas da savana e igualmente pelas diferenças relativas das estirpes de parasitas.

Nas aldeias das zonas de hipoendemia, a queratite punctata oncocercótica observa-se em todos os grupos etários, mas as lesões oculares definitivas são pouco comuns nos jovens. Elas aparecem geralmente nos adultos e são pouco importantes. Nas aldeias das zonas de mesoendemia, a queratite punctata é frequente nos jovens, mas mais rara nos grupos mais idosos. As lesões permanentes observam-se nos adultos jovens, e tornam-se progressivamente mais frequentes e mais graves com a idade. A cegueira e as baixas de visão associadas às lesões dos segmentos anterior do olho, assim como do posterior, constituem um problema notável. Nas aldeias das zonas de hiperendemia, observa-se normalmente invasões microfilarianas no olho desde a primeira infância, e lesões permanentes podem aparecer nos adolescentes, levando à baixa de visão e cegueira. Nos adultos, as lesões dos segmentos anterior e posterior do olho são frequentes, e coexistem geralmente. Elas desenvolvem-se, por vezes com episódios agudos, de maneira que em cada grupo etário de 10 anos há uma prevalência crescente de baixa da acuidade visual e de cegueira. No entanto, nos doentes idosos, a intensidade da infecção microfilariana tende a diminuir, de tal maneira que muitas vezes, mesmo que o olho esteja seriamente lesado, o processo inflamatório torna-se inactivo, e não se observam microfilárias (Budden, 1955, Taylor, 1986).

A doença ocular oncocercótica desenvolve-se geralmente após um longo período de infecção, no entanto as lesões oculares podem ocorrer rapidamente, quando a intensidade da infecção é alta (Burnham, 1998).

No olho, tal como na generalidade do organismo, as microfilárias vivas não provocam senão uma ligeira reacção inflamatória, que parece passar despercebida do sistema imunitário do hospedeiro.

As microfilárias vivas observam-se na conjuntiva, córnea, esclera, câmara anterior, câmara posterior, vítreo, uvea, retina e também no nervo óptico (Rolland, 1978).

Na ausência de tratamento, o número de microfilárias, sendo em determinado momento relativamente fraco, não resulta senão numa pequena reacção inflamatória. Com o tempo, numerosas microfilárias morrem, dando um efeito cumulativo, que conduz a uma inflamação local considerável, e a uma cicatrização maciça. Como o funcionamento normal do olho está subordinado a uma transparência dos meios ópticos, uma cicatrização, mesmo mínima, pode determinar uma deficiência visual apreciável (Rolland, 1983, Murdock, 1997).

Nas preparações histológicas de material necrópsico, encontram-se microfilárias em todos os tecidos oculares, e em associação com lesões inflamatórias. As microfilárias atingem a córnea, vindas da conjuntiva e das pálpebras, penetram na esclerótica e atingem a coróide, alojando-se nos vasos ciliares posteriores longos e posteriores curtos, podem atravessar a esclerótica ao longo dos vasos ciliares anteriores (Thylefors, 1977). Estas vias de acesso explicam provavelmente a singularidade e a localização das lesões corio-retinianas na oncocercose.

Em certos casos de Swoda, no Yemen não se encontram microfilárias na pele dos tornozelos e na câmara anterior do olho, o que faz pensar que pelo menos nesta forma da doença, as microfilárias não atingem a câmara anterior por via cutânea, sendo possível que elas aí cheguem por via sanguínea.

2 – Diversidade geográfica da oncocercose ocular

A cegueira de origem oncocercótica pode resultar em diversas lesões atingindo diferentes estruturas oculares (Rodger, 1959). O quadro clínico da oncocercose ocular, apresenta-se de forma diferente consoante a sua localização geográfica. Geralmente, nas zonas da savana de África Ocidental, a cegueira apresenta uma incidência de 2-15% da população nas zonas hiperendémicas, sendo a sua principal origem a queratite esclerosante, enquanto que nas zonas

de floresta da mesma região africana ela é menos frequente sendo inferior a 2% e resulta sobretudo de lesões ao nível do segmento posterior (Rolland, 1983, Diallo, 1985).

Na América Central (Guatemala e México) a cegueira é relativamente rara e é sobretudo causada por uveítes anteriores. Situações semelhantes são encontradas noutras zonas endémicas de África e América do Sul.

Todavia, a característica marcante não são as diferenças regionais, mas as semelhanças notáveis que existem nas alterações oculares que se observam nas diferentes regiões (Duke, 1974).

As mesmas lesões oculares encontram-se em África e na América Latina. Tendem a ser bilaterais, mas podem ser com menor frequência unilaterais (Taylor, 1986). Os diferentes tipos de lesões, são os seguintes:

- a) Queratite punctata;
- b) Queratite esclerosante;
- c) Uveíte anterior;
- d) Glaucoma secundário;
- e) Catarata secundária;
- f) Coriorretinite;
- g) Nevrite óptica e atrofia óptica

3 - Lesões oculares precoces:

Na infestação oncocercótica, o primeiro sinal de atingimento ocular consiste na invasão microfilariana do olho. As microfilárias presentes na câmara anterior são fáceis de observar com o biomicroscópio, especialmente se, antes do exame, o paciente estiver sentado e com a cabeça flectida sobre os joelhos cerca de 5 minutos, de forma que as microfilárias circulantes se venham depositar na câmara anterior, pela acção da gravidade, sobre o endotélio na região central da córnea. As microfilárias, aparecem sob a forma de pequenos

vermes brancos e finos, agitando-se facilmente no humor aquoso. Medem cerca de 3 mm e apresentam aspecto brilhante no feixe luminoso (Marshall, 1986).

Hiperémia e quemose são reacções conjuntivais frequentes, assim como epífora abundante (Diallo, 1985).

4 - Conjuntiva

Pode encontrar-se a presença de microfilárias em biópsias da conjuntiva em indivíduos parasitados. No entanto, não é um exame que se faça de forma sistemática. As biópsias cutâneas da comissura palpebral temporal fornece indicações suficientes e fidedignas ácerca da microfilarémia na proximidade do globo ocular, e o exame da córnea e da câmara anterior, ao biomicroscópio dá indicações directas e mais importantes sobre o envolvimento ocular (Vuong, 1991).

5 - Córnea:

Pode observar-se a presença de microfilárias vivas na córnea, procedendo a um exame atento ao biomicroscópio com a ampliação de x25. É por retro-iluminação, no feixe reflectido, que se observam mais facilmente. As microfilárias vivas, que são geralmente rectilíneas, têm um aspecto hialino transparente e estão muitas vezes enroladas nelas próprias e móveis, podendo ter a forma de S, de C ou curvilíneas, quando as microfilárias estão mortas apresentam-se com forma rectilínea. Podem localizar-se nas diferentes estruturas corneanas, e embora tendam a alojar-se na periferia, não é raro observarem-se no centro da córnea. Observam-se também com relativa facilidade as microfilárias mortas com aumento x16.

O número de microfilárias visíveis na câmara anterior aumenta, se antes do exame se baixar a cabeça do indivíduo durante cerca de 5 minutos, e se for realizada uma massagem digital do olho.

Em aldeias da savana africana fortemente infectadas, é frequente encontrar-se na população com mais de 15 anos, lesões corneanas em cerca de 60% de indivíduos, enquanto nas da floresta se encontram cerca 40% dos indivíduos com lesões na córnea (Jonhson, 1998).

5.1 – Queratite punctata

Depois da morte de uma microfilária na córnea, geralmente começa a formar-se uma reacção inflamatória no local onde se encontra o seu corpo, que pode perdurar por alguns dias, e até algumas semanas. O aspecto das opacidades produzidas varia conforme a profundidade da larva na córnea. No terço anterior do parênquima aparece uma lesão típica: circular, com uma superfície esbranquiçada irregular, com um diâmetro de cerca de 0,5 mm, apresentando um bordo discreto, assemelhando-se a um “floco de neve”. Este género de opacidade é particularmente frequente nas populações africanas jovens, e com um aspecto mais marcado do que nas lesões encontradas em latino-americanos e árabes. O epitélio que recobre estas opacidades está intacto, não cora com a fluorescência e a sensibilidade corneana está conservada. Na zona mais profunda do parênquima, a lesão apresenta uma coloração acinzentada e a superfície mais homogénea. O seu diâmetro pode ser superior a 0,5 mm e os bordos são discretos. O número de lesões da queratite punctata é muito variável, de 1 a 50 ou mais. A sua distribuição é geralmente de 2 a 3 mm do limbo, especialmente nas zonas interpalpebrais nasais ou temporais, mas podem encontrar-se em qualquer zona da córnea. Estas opacidades são geralmente bilaterais (Dadzie, 1984). Como é uma reacção de auto-imunidade, estas lesões desaparecem sem deixar vestígios e não afectam a visão de maneira apreciável (Picq, 1983, Whitworth, 1991).

A estas lesões foram dados diversos nomes, que aparecem em diversos trabalhos publicados sobre o assunto, tais como “numulares”, “floculares” ou “algodonosas”. Deve registar-se, sempre que possível, a identificação de “microfilárias mortas envolvidas de uma reacção tecidular”, e sempre que o corpo da microfilária seja absorvido, o termo de lesões “algodonosas” (Taylor, 1988, Taylor, 1989, Dadzie, 1990).

Diagnóstico diferencial: opacidades corneanas de forma disciforme de etiologia desconhecida, são frequentes em África, particularmente na savana. Elas têm um diâmetro de 1,0 a 1,5 mm, e caracterizam-se por um bordo marcado e bem visível ao biomicroscópio. Estas opacidades observam-se com igual frequência, quer em pessoas parasitadas com oncocercose, quer em pessoas imunes. Alguns adenovirus produzem lesões corneanas muito parecidas às da oncocercose, mas estas lesões virais não são muito frequentes na África tropical, tendendo a ser centrais, e por vezes recobertas por uma ligeira saliência epitelial, sendo geralmente unilaterais (Dadzie, 1989). Pequenas cicatrizes superficiais irregulares consecutivas a traumatismos podem assemelhar-se a opacidades algodinosas (Pearlman, 1996).

2 – Queratite esclerosante

A queratite esclerosante é uma importante causa de cegueira e resulta da presença de um grande número de microfilárias na córnea (Diallo, 1985). No início, observa-se uma opacificação do terço anterior do parênquima, de um branco brilhante, que invade cerca de 1 mm da periferia corneana e que começa tipicamente nas regiões centrais nasal e temporal da córnea (2-4 H e 8-10H). Depois, há uma migração superficial de pigmento sobre a córnea, acompanhada do aparecimento de vasos superficiais muito finos. As modificações subjacentes são bem dissimuladas. Uma zona branca de queratite parenquimatosa, mais ou menos extensa, vê-se habitualmente antes da zona pigmentada. Vasos espessos e rectilíneos, provindo do parênquima, podem igualmente penetrar na zona de queratite activa. Geralmente, a queratite esclerosante inicia-se lateralmente, e em baixo, progredindo a partir daí para dar uma lesão confluyente, também chamada “Queratite semi-lunar” (Withworth, 1991, Dadzie, 1991, Abiose, 1993).

A área pupilar é muitas vezes recoberta, e uma opacificação total pode resultar. No entanto, é frequente que as zonas central e superior fiquem relativamente claras, podendo conter algumas centenas de microfilárias. A córnea está de tal maneira saturada, que as reacções envolvendo cada larva estão implicadas na

reação global do parênquima. A queratite esclerosante, sobretudo quando está num estágio avançado, acompanha-se frequentemente de uma uveíte anterior. Modificações degenerativas com placas de calcificação podem aparecer em casos antigos (Taylor, 1988, Dadzie, 1989).

Diagnóstico diferencial: O panus tracomatoso, embora se observe frequentemente na região inferior do limbo, é sempre mais pronunciado em cima. O pterígio, com a sua espessura corneana e a sua extensão em superfície para a conjuntiva, tem pouca semelhança com a queratite esclerosante. Uma pigmentação marcada e um ligeiro espessamento do limbo nasal e temporal são frequentes em Africanos, quer estejam doentes com oncocercose, quer estejam imunes. Na conjuntivite vernal, o envolvimento ocular não é localizado à parte inferior da córnea, e a observação da pálpebra superior revela muitas vezes folículos palpebrais característicos. A queratoconjuntivite pode deixar no limbo pequenos infiltrados vascularizados, com espessamento epitelial, podendo simular uma queratite esclerosante. A opacidade do parênquima no arco senil, quando a sua localização é principalmente nasal ou temporal, pode assemelhar-se muito aos estádios iniciais da córnea, sendo o diagnóstico geralmente difícil, pois as microfilárias não são visíveis. Nesta situação, o diagnóstico diferencial coloca-se com o tracoma, glaucoma avançado, degenerescências corneanas, lesões cicatriciais da varíola, sarampo, varicela, xeroftalmia e traumatismos (Rothova, 1990).

6 – Câmara anterior

A oncocercose pode igualmente ser diagnosticada pela observação de microfilárias na câmara anterior do olho. Os seus movimentos de contorsão característicos são fáceis de ver ao biomicroscópio, com incisão de luz directa. As microfilárias seguem geralmente as correntes térmicas do humor aquoso, e podem ver-se em qualquer local da câmara anterior. Com exames prolongados e longas incidências de luz, elas têm tendência a desaparecer, e esconder-se no ângulo irido-corneano na sua zona inferior. Se se massajar o olho e o indivíduo baixar a cabeça durante cerca de cinco minutos, o número de

microfilárias aumenta. As microfilárias mortas, não se observam na circulação da câmara anterior (Dadzie, 1980, Dadzie, 1989).

A frequência da invasão da câmara anterior parece ser pouco sujeita às variações geográficas. Nas aldeias africanas de hiperendemia, onde foram realizados estudos epidemiológicos e oftalmológicos, a prevalência de doentes apresentando microfilárias na câmara anterior era de cerca de 45%, sendo estes valores semelhantes para a zona de savana e para a zona de floresta (Dadzie, 1980, Chan, 1989).

Ao exame biomicroscópico nunca foi identificada qualquer microfilária viva ou morta no cristalino. No entanto, existe um estudo em que foi assinalada a presença de uma microfilária num cristalino cataratado (Marshall, 1986).

7 - Iridociclite

Como a queratite esclerosante, a iridociclite encontra-se sobretudo nos doentes fortemente infectados. Esta lesão pode ser mais ou menos grave, indo da forma benigna até à inflamação grave. A uveíte anterior da oncocercose, particularmente se a inflamação é pouco pronunciada, distingue-se dificilmente das de outras origens (Taylor, 1988, Taylor, 1989). No entanto, logo que se acompanha da presença de microfilárias no olho, e de outras lesões oncocercóticas dos segmentos anterior e posterior, esta etiologia é muito provável e quase certa (Withworth, 1991).

A morte de microfilárias provoca precipitados inflamatórios, que conseqüentemente formam as lesões características do segmento anterior (Remme, 1989, Ejére, 2004).

A presença e a gravidade de uma uveíte anterior (irite e iridociclite) de origem oncocercótica é muito variável. Uma uveíte benigna não granulomatosa manifesta-se por um sinal de Tyndall pouco intenso, associado à presença de apenas algumas células inflamatórias (linfócitos), sendo frequente e usual após

o início da presença de microfilárias, quer ao nível da câmara anterior, quer da córnea. O desenvolvimento do processo inflamatório no segmento anterior é muito variável, apresentando-se das formas mais diversas (Diallo, 1985). O olho pode estar macissamente infiltrado de microfilárias sem qualquer reacção inflamatória na câmara anterior, assim como uma uveíte anterior grave pode aparecer em olhos com um número pequeno de microfilárias, e levar à formação de sinéquias anteriores e posteriores, deformação piriforme da pupila (muito característica), fibrose retropupilar e hipopion (Dadzie, 1984). É frequente a existência de uveítes anteriores granulomatosas crónicas podendo levar à destruição parcial do epitélio pigmentado posterior da íris, que fica com o aspecto de “pedra pomes” (Buck, 1974). No humor aquoso é frequente o aparecimento de grânulos pigmentados. Uma uveíte anterior benigna está associada a uma invasão microfilariana da íris, enquanto que uma uveíte anterior granulomatosa, mais grave, está associada à invasão do corpo ciliar. A suclusão pupilar e sinéquias posteriores extensas podem levar ao aparecimento de catarata secundária ou glaucoma secundário (Dadzie, 1989, Abiose, 1993).

8 - Glaucoma

A associação entre doença ocular oncocercótica e glaucoma é controversa. As duas doenças podem coexistir, mas a oncocercose leva geralmente a uma baixa sensível da pressão ocular. A pressão intra-ocular pode subir muito, no decurso de uma uveíte anterior de origem oncocercótica e pode levar à formação de glaucoma secundário devido à formação de extensas sinéquias anteriores e posteriores (Berghout, 1973).

9 - Corioretinite

Coróide e retina são estruturas oculares afectadas com frequência na oncocercose (Cooper, 1997). Nos estadios precoces aparece uma coriorretinite, apresentando zonas focais descoradas de aspecto branco-

amarelado, acompanhadas de pequenas hemorragias, exsudados algodonosos e sinais de isquemia ou enfarte da bainha das fibras do nervo óptico (Semba, 1990). Com a evolução da doença, o processo inflamatório da coroide e da retina vai-se agravando, formando-se depósitos intraretinianos ao nível das camadas externas e intermédias, na região macular e também na periferia (Taylor, 1989, Whithorth, 1991).

Zonas de atrofia do epitélio pigmentar são uma manifestação precoce e frequente da doença corioretiniana, e podendo estar disseminadas por toda a retina, tal como pequenas zonas de atrofia granulomatosa do epitélio pigmentar (Anderson, 1976).

É frequente o aparecimento de pigmento intraretiniano formando por vezes aglomerados cinzentos, numa fase inicial, mas que pode evoluir, formando placas de atrofia corioretiniana, de bordos limitados, que vão do polo posterior, aos sectores temporal e nasal. Nestas zonas podem aparecer placas brancas, bem circunscritas de fibrose subretiniana, acompanhadas de cicatrização fibrovascular. Nas fases avançadas da doença podem formar-se zonas de atrofia e cicatrização corioretiniana abrangendo parcial e por vezes a totalidade do polo posterior (Anderson, 1976, Cooper, 1997, Semba, 1990).

A atrofia do epitélio pigmentar, a atrofia corioretiniana e fibrose subretiniana representam uma fase final da evolução da inflamação, ou uma alteração estrutural resultando dessa inflamação, que é provocada, ou pela morte localizada de microfilárias, ou por anticorpos circulantes antiretinianos, ou pelo depósito de imunocomplexos (Anderson, 1976, Chan, 1987, Chan, 1989, Semba, 1990, Abiose, 1993, Boussinesq, 1994).

Pode ainda observar-se a formação de zonas edemaceadas pálidas e mal definidas ao nível da coróide e da retina, devido à inflamação, e também uma degenerescência prematura do vítreo (Dadzie, 1989, Semba, 1990).

A patogénese da doença oncocercótica do segmento posterior ainda não é clara. É sugerido que a única patologia ocular associada com a infecção por

onchocerca volvulus, particularmente o desenvolvimento de lesões do segmento posterior, pode ser desencadeado por respostas auto-imunes (Braun, 1995). A semelhança estrutural entre o antigénio Ov 39 derivado do *onchocerca volvulus* e o antigénio retiniano humano hr 44 pode iniciar o desenvolvimento de uma doença auto-imune na presença do parasita (Ejére, 2004).

10 – Nevrite óptica

A nível do nervo óptico, pode desenvolver-se uma nevrite óptica e uma atrofia óptica. A presença de microfilárias no interior do nervo óptico e das suas bainhas, e a sua morte, provoca uma reacção inflamatória que leva à atrofia dos neurónios. A atrofia do nervo óptico resulta da destruição dos neurónios ganglionares nas zonas de atrofia retiniana, e acompanha-se geralmente de uma alteração da visão periférica e pode levar a uma retracção considerável do campo visual, ficando a acuidade visual extremamente reduzida, ou inclusivamente levar à amaurose (cegueira) (WHO, 1976, Withworth, 1991, Ridley, 1945, Abiose, 1993, Abiose, 1994).

7 - FACTORES DE RISCO E PREVENÇÃO DE CEGUEIRA:

Para a prevenção da doença, é importante definir, tanto quanto possível, os principais factores de risco de cegueira para a comunidade, e os que determinam este risco para o indivíduo.

a) Factores de risco para a comunidade:

A presença de lesões oculares e de cegueira está ligada à prevalência e, mais ainda, à intensidade da infecção na comunidade, que estão por sua vez ligadas ao potencial anual de transmissão. Na África ocidental, nos estudos realizados observa-se que o risco de cegueira é mais elevado nas comunidades da savana do que nas da floresta (WHO, 1985, Pond, 1991, Burnham, 1998, Stevenson, 1999).

b) Factores de risco para o indivíduo

- I. Os indivíduos que exercem profissões que estão expostas a um contacto prolongado com os simulídeos (pescadores, trabalhadores dos transportes fluviais, trabalhadores das plantações de café na América Latina, famílias de agricultores cultivando terras próximas dos criadores de simulídeos, etc...) (Brabin, 1990, Potter, 1991).
- II. A idade - observa-se uma progressão máxima das lesões oculares no grupo etário dos 30-39 anos (Duke, 1968).
- III. Os homens, provavelmente por estarem geralmente mais infectados, estão mais expostos à cegueira do que as mulheres (WHO, 1976, Duke, 1990).
- IV. A presença de vermes adultos presentes na cabeça. Os nódulos da cabeça (que são com frequência pequenos, achatados e que não são detectados senão já com a própria doença, e com um exame minucioso com a cabeça rapada de cabelos) constituem um indicador de risco (Plaisier, 1991, Potter, 1991).
- V. A densidade das microfilárias numa biópsia cutânea obtida na comissura temporal das pálpebras. Pensa-se que uma densidade de 10 (ou mesmo 5) microfilárias por cm² de pele, nesta localização, é reveladora de um risco grave para o olho (Kale, 1981).
- VI. A presença de mais de cinquenta microfilárias na córnea, ou mais de uma vintena na câmara anterior é indicativo de um nível perigoso de infecção (Duke, 1975, WHO, 1976).
- VII. A aparição de sintomas e sinais precoces da lesão ocular permanente, por exemplo cegueira noturna, redução dos campos visuais (medida por confrontação ou no perímetro de Goldmann), uveíte, edema papilar

ou da retina (que pode ser melhor evidenciado através da angiografia fluoresceínica) são assim os sinais de um risco evidente e acrescido de cegueira (WHO, 1976).

8 - IMPORTÂNCIA EM SAÚDE PÚBLICA

A importância dos estudos de Saúde Pública para a Oncocercose, tem sido posta em evidência nos benefícios económicos e sociais consideráveis que daí advieram, assim como na redução da morbilidade (cegueira) associada à doença (World Bank, 1993).

As repercussões mais importantes da doença na saúde pública são essencialmente devidas a dois tipos de lesões; as oculares e as cutâneas.

As consequências da oncocercose não atingem apenas o indivíduo, mas atingem directamente a sua família, a sua comunidade, e o seu país (Etya'alé, 2002).

Em África, nas zonas rurais de savana, a cegueira dos rios (oncocercose) levou ao declínio e abandono das aldeias, devido ao facto de ser, em termos sociais e económicos, das doenças mais graves que atingem a comunidade. Uma incidência de cegueira de 5% a 10% torna a comunidade economicamente inviável (Essomba, 1993). Esta situação leva à procura de novas terras de cultivo, que são na maioria dos casos menos férteis, conduzindo a grandes dificuldades de produção alimentar, e conduzem ao aparecimento de fome e sub-nutrição. Nestas zonas, a cegueira é responsável pela diminuição da esperança de vida, devido à incapacidade e à mortalidade prematura dos indivíduos doentes (Evans, 1995, Vaugelade, 1982).

Em pessoas atingidas por uma infecção intensa e prolongada, as lesões cutâneas e o prurido são responsáveis por um grande sofrimento crónico e lesões estéticas graves, que podem levar a um isolamento social, com

consequências psicológicas nefastas (Prost, 1981, Kirkwood, 1983, Ovuga, 1995, Ndiaye, 1998).

9 - IMPACTE SOCIAL E ECONÓMICO

É nas zonas de hiperendemia de África sub-sariana, de Leste a Oeste, que as consequências socio-económicas da oncocercose são mais marcadas. Nestas zonas, a prevalência de cegueira é elevada e 15% a 40% dos adultos podem apresentar graves alterações oculares. À medida que a doença se expande, as comunidades vão-se desertificando, o seu potencial agrícola decai, e as aldeias começam a desertificar-se (Benton, 1998, Amazigo, 1994).

Na República da Guiné-Bissau, por exemplo, a cegueira oncocercótica teve graves consequências sociais e económicas nas famílias, pois privou-as de meios de subsistência para as suas necessidades mínimas (Lecuona, 1960). A tensão que se gera nos casais, desorganiza a vida familiar, o que contribui para a sua marginalização. Quando o chefe de família cega, e não pode mais trabalhar, começa a desenvolver-se uma sobrecarga para todo o agregado familiar, com pesadas consequências para sua saúde física, psicológica e afectiva. Nestas circunstâncias, a família desintegra-se e as crianças mais velhas deixam a casa, a aldeia e a região, com medo de ficarem elas próprias cegas (Hervouet, 1990).

Algumas comunidades endémicas de África, conhecem mal a Oncocercose (ou conhecem a doença por outro nome), o seu meio de transmissão, e mesmo a sintomatologia da doença. Noutras, os sintomas, nomeadamente a cegueira e as lesões cutâneas, não passam despercebidas da população que está consciente da sua marginalização social e dos seus efeitos psicossociais (Nwoke, 1992, Amazigo, 1994, Evans, 1995, Benton, 1998, Vassoff, 2000).

As consequências das lesões cutâneas são menos graves em termos de marginalização social, no entanto a cegueira é um grave problema de saúde pública (Kale, 1998).

As repercussões psicológicas da marginalização social levam as pessoas doentes (ou afectadas pela doença) a grandes dificuldades de relacionamento com os outros habitantes da comunidade (Okello, 1995, Ovuga, 1995, WHO, 1995 a, Brieger, 1998).

10 - PREVENÇÃO DA CEGUEIRA:

Os medicamentos de que dispomos (suramine, deéthylcarbamazina e Ivermectine-mectizan) não devem ser administrados senão sob controlo médico, pois podem ter efeitos secundários graves, e mesmo levar à morte, especialmente em doentes gravemente infectados. São estes precisamente os indivíduos com maior probabilidade de cegar; com os esquemas de tratamento actuais, importa pois considerar muito cuidadosamente, os riscos que levaria o tratamento de todos os indivíduos infectados, num programa de luta contra a cegueira, antes de iniciar uma acção terapêutica de massa, em particular nas zonas hiperendémicas (Prost, 1986). De qualquer forma, um tratamento personalizado pode ser benéfico para os doentes que se pensa estarem consideravelmente expostos ao risco de cegueira.

Quando se pensar num programa de massas, é necessário considerar especialmente a questão do tratamento de doentes nos quais se possa impedir a aparição de lesões oculares graves (Anon, 2000).

A organização de um tratamento em massa, por equipas médicas de prevenção organizadas, favorece o estabelecimento de boas relações com a população (Amazigo, 2002 b). É necessário, se possível, que o tratamento não seja apenas limitado às infecções oncocercóticas; mas também a outras doenças dos olhos, tais como o tracoma, a triquiasis, a xeroftalmia e a catarata senil que deveriam ser também tratados.

Os factores individuais de risco, que são a questão prioritária para identificar os doentes em risco de cegueira, poderiam ser evitados com o tratamento.

Logo que os nódulos apareçam na cabeça, as lesões oculares ou outros sintomas, tais como a cegueira nocturna apareçam, pode ser já muito tarde para evitar a cegueira.

São necessários novos ensaios terapêuticos controlados, para determinar quais os sinais, e quais os sintomas precoces, para que seja possível instituir uma terapêutica verdadeiramente eficaz.

11 – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

11 . A – Considerações gerais

Existem cinco tipos de fármacos para o tratamento da oncocercose. A diethylcarbamazina e o suramine são utilizados em termos individuais, mas inadaptados ao tratamento em massa, o ivermectina é um microfilaricida que é usado actualmente quer a nível individual, quer em grandes grupos populacionais. Ainda em fase experimental, estão dois grupos de fármacos de acção potencialmente macrofilaricida, as thio-úreias e as benzimidazolas.

11 . B - Ivermectina

As avermectinas são uma família de lactonas macrocíclicas, produzidas pela fermentação de um actinomiceto, o *Streptomyces avermitilis*, descoberto em 1975. A ivermectina é composto de dois derivados semi-sintéticos da avermectina B1, e é muito eficaz contra um grande número de helmintas intestinais e ectoparasitas de animais.

As avermectinas provocam uma paralisia neuromuscular do organismo alvo, por aumento da permeabilidade membranar aos iões cloro. Em 1978, a demonstração da eficácia microfilaricida do ivermectine sobre *Onchocerca cervicalis*, parasita do cavalo, e depois sobre a *Onchocerca gibsoni* e *Onchocerca gutturosa*, parasitas do gado, levaram o laboratório Merck, Sharp & Dohme a encorajar a sua avaliação sobre o *Onchocerca volvulus*. Os primeiros ensaios no homem, começaram em 1981 em Dakar e em 1982 em Paris, e mostraram que uma dose oral única igual ou superior a 30 µg/Kg, levava a uma queda rápida, importante e prolongada das cargas microfilaricidas de *Onchocerca volvulus*.

Os últimos ensaios clínicos da Ivermectina de fase IV, indispensáveis, para obter a autorização das autoridades farmacêuticas, para a sua colocação no mercado e elaborar o seu perfil de segurança, foram realizados em 1987, com utilização em grande escala em zonas devidamente controladas, em diversos países de África e América latina, onde a doença é endémica (Awadzi, 1985, Bown, 1990).

Os ensaios seguintes estabeleceram que a dose eficaz para o tratamento da oncocercose era de 150 µg/Kg, sendo muito bem tolerada (Mectizan D.P., 1997, Burnham, 1998).

11 . C – Efeito antiparasitário

- Microfilárias:

A ivermectina tem uma acção potente e rápida sobre as microfilárias cutâneas, provocando uma queda maciça do número de microfilárias, que se observa durante os primeiros dias, sendo que a baixa máxima aparece após as duas semanas. O número de microfilárias oculares diminui igualmente no mesmo período de tempo, mas a eliminação ocorre apenas após 3 meses (Suntherland, 1990, Molyneux, 1995).

A eficácia assinalável da ivermectina sobre o *Onchocerca volvulus*, é devida à sua forma de actuação a diversos níveis. Assim, provoca uma paralisia das microfilárias, que vivem habitualmente nos vasos linfáticos da derme. Depois do tratamento, as microfilárias são drenadas passivamente para a rede linfática profunda, e gânglios regionais, onde são destruídas. Isto explica a queda acentuada e rápida da microfilarémia após a toma do medicamento (Dadzie, 1991, Coujens, 1997). Concomitantemente, bloqueia durante muitos meses a saída das microfilárias do trato genital das fêmeas adultas, pelo que as microfilárias acumuladas no útero degeneram e são reabsorvidas. Este efeito é perceptível mais de um ano após a toma de uma dose standard de 150 µg/Kg, o que explica o efeito a longo prazo do tratamento sobre a microfilarémia (Schultz-Key, 1986, Brown, 1990).

- Vermes adultos

A administração de ivermectine na dose única de 150 µg/Kg de peso corporal, não parece ter um efeito macrofilaricida sobre o *Onchocerca volvulus*. O seu efeito principal consiste no bloqueio da libertação de microfilárias. Este efeito faz-se sentir durante mais de 6 meses, e estão principalmente na origem da diminuição durável do número de microfilárias cutâneas e oculares (Campbell, 1986, Duke, 1990, Whitworth, 1996).

Doses normais foram repetidamente administradas, em intervalos variáveis, até atingir as 12 doses De 150 µg/Kg de peso corporal. Mesmo as doses anuais repetidas parecem ter uma determinada actividade macrofilaricida, mas o efeito máximo contra os vermes adultos foi obtido após a administração de 11 doses, separadas por intervalos de 3 meses (Duke, 1992). Foi também observada uma diminuição de vermes fêmeas e machos vivos, de fêmeas fecundadas e uma cessação da produção de microfilárias (Malatt, 1992). Dá-se a queda rápida do número de microfilárias cutâneas, seguida, durante diversos meses, de microfilarémias muito fracas, que depois sobem progressivamente (Awadzie, 1999).

Este é o resultado do efeito de um microfilaricida potente, que leva à incapacidade das fêmeas de libertar as microfilárias intra-uterinas, após uma anomalia de fecundação dos óvulos e uma atenuação destes efeitos sobre o verme adulto (Soboslay, 1987, Awadzie, 1995).

O tratamento com ivermectina tem um efeito sobre as capacidades reprodutoras dos vermes, quer dos machos, quer das fêmeas, actuando nas fases de espermatogenese e oogénese, sendo no entanto estes fenómenos reversíveis quando da diminuição da actuação do fármaco (Alley, 2001). Tratamentos sucessivos têm no entanto um efeito cumulativo na fecundidade dos vermes adultos (WHO, 1995, Whitworth, 1996, Ejere, 2001).

Nenhum caso de resistência do *Onchocerca volvulus* à ivermectina foi descrito (Duke, 1992).

11 . D – Impacte na transmissão do parasita

A redução da microfilarémia média nas comunidades, a seguir às campanhas de tratamento, provoca uma queda marcada da taxa e da intensidade de infestação dos simulídeos (Walsh, 1979). Isto leva a uma redução da incidência da infestação nos indivíduos saudáveis que não fizeram tratamento, mas vivem nas comunidades tratadas (Duke, 1991). Teòricamente e segundo modelos matemáticos, tratamentos repetidos permitem baixar a intensidade de transmissão para níveis em que a Oncocercose deixará de constituir um problema de Saúde Pública (De Sole, 1989, Remme, 1989, Remme, 1990).

O impacte sobre a transmissão depende das capacidades vectoriais dos simulídeos locais, da extensão da zona tratada, do período do ano no qual a campanha decorreu e, sobretudo, da cobertura terapêutica conseguida com distribuições sucessivas (Dadzie, 1990, Remme, 1990, Whitworth, 1991, Whitworth, 1992, Winnen, 2002).

11 . E – Esquema terapêutico

A ivermectina é administrada numa dose oral única de 150 µg/Kg de peso corporal, uma ou duas vezes por ano. Está contraindicado em crianças com menos de 5 anos de idade ou menos de 15 Kg de peso, durante a gravidez e primeira semana de aleitamento após o parto e, em casos de doença grave, contraindicações estabelecidas pelo fabricante (Awadzie, 1985, Dadzie, 1987, Dadzie, 1990, Dadzie, 1991, Remme, 1989, Remme, 1990, Whitworth, 1992, Gillet, 1995).

As observações que têm sido realizadas ao longo de anos, levam a pensar ser necessário utilizar esquemas terapêuticos diferentes em função dos objectivos visados: melhoria das manifestações oculares ou cutâneas, diminuição da transmissão ou acção mais marcada sobre os vermes adultos (Abbey, 1996, Brieger, 1998, Borsboom, 2003).

11 . F – Eficácia do fármaco

Os efeitos dos tratamentos com ivermectina a nível ocular são bem evidentes, e observa-se desde a primeira dose uma queda do número de microfilárias na câmara anterior e do número de queratites punctatas. Nalguns estudos foi descrito, que tratamentos repetidos podem levar a uma regressão de certas uveítes graves e queratites esclerosantes, lesões consideradas irreversíveis. A nível do segmento posterior, pode haver regressão das lesões a nível do nervo óptico, quando numa fase inicial. Nas lesões de corioretinite, os resultados são pouco animadores, pois geralmente as lesões continuam o seu curso de agravamento apesar dos tratamentos (Dadzie, 1991, Cousens 1997, Dull, 1998, Chippaux, 1999, Okogun, 2000, Ejere, 2001).

Sobre a função visual, os tratamentos repetidos da ivermectina nos indivíduos com lesões pequenas de atrofia óptica, podem levar a uma redução das alterações do campo visual e, de uma forma geral, previne a degradação e o

agravamento da acuidade visual em indivíduos em fase inicial da doença (Abiose, 1998, Taylor, 1990, Whitworth, 1991) .

O tratamento regular e periódico com ivermectina nos indivíduos apresentando lesões cutâneas, leva a uma melhoria significativa das reacções pruriginosas e papulares, da despigmentação e da atrofia cutânea (Duke, 1991, WHO, 1993).

11 . G - Toxicidade

A ivermectina não tem actividade nociva farmacológica no homem, nem de toxicidade intrínseca quando tomada na dose única, podendo ir até aos 600 µg/Kg de peso corporal, nem em doses múltiplas de 100 a 150 µg/Kg de peso corporal, administradas todas as duas semanas, todos os meses ou todos os três meses, até uma dose total de 1800 µg/Kg de peso corporal (Anon, 1994).

Antes do início da distribuição em massa, a ivermectina foi administrada a mais de 100.000 pessoas. As reacções adversas observadas foram qualitativamente parecidas às da diethylcarbamazina, sendo no entanto quantitativamente menos frequentes e menos severas (Onwujekwe, 1999).

11 . H – Reacções secundárias

Diversos estudos têm sido realizados para a observação das reacções adversas da ivermectina, e a conclusão tem sido de que os efeitos secundários são moderados, e consistem num prurido ligeiro, erupções cutâneas, artralguas, enjoo, dores musculoesqueléticas, cefaleias, astenia moderada e tumefação dos gânglios linfáticos e edema e dor genitais, um edema indolor da face e membros inferiores, geralmente nos primeiros três dias após a toma. A sua frequência e severidade estão ligados à carga microfilariana ou microfilarémia (Pacque, 1991, Whitworth, 1992, Burnham, 1995, Whitworth, 1996, Boatin, 1997, Brieger, 1998).

Nenhum efeito secundário colocando em perigo de vida o doente ou morte foi registado. Pode aparecer raramente hipotensão ortostática, pequenas reacções alérgicas e vertigens nas primeiras vinte e quatro horas após a administração do tratamento, sendo no entanto observação clínica e oftalmológica geralmente desnecessária nesse período. As reacções são consideravelmente menores com a administração repetida (Chijioke, 1992, Anon, 1994, Boussinesq, 1994, Cousens, 1997).

Para a resolução destes efeitos indesejáveis deve usar-se um tratamento por via oral de paracetamol, aspirina, antihistamínicos e, mais raramente, corticóides (Brown, 1990).

Outro dos efeitos indesejáveis, embora benéfico, consiste na expulsão maciça de ascaris nos indivíduos portadores do helminta (Boussinesq, 1990).

Até 1997, a gravidez era uma contra-indicação para o uso do fármaco. No entanto, apareceu uma proporção elevado de mulheres que desconheciam estar grávidas tendo sido tratadas inadvertidamente nos tratamentos em longa escala (Pacque, 1990, Chippaux, 1993). O estudo retrospectivo do desenvolvimento da gravidez, e o exame dos recém-nascidos destas mulheres não revelou qualquer efeito teratogénico da ivermectina, quando utilizado na dose terapêutica de segurança (150 µg/Kg) (Duombo, 1992, Chijioke, 2000). Estes resultados conduziram o laboratório M.S.D. a aconselhar o tratamento das mulheres grávidas, embora com a indicação de que *“deve ser limitado a distribuição em massa nas zonas onde o risco de aparecimento de complicações da oncocercose é superior ao risco potencial do tratamento para o feto. A decisão de tratar ou não as mulheres grávidas quando do tratamento de grandes grupos de pessoas deve ser tomada pelas autoridades competentes do país”*.

II – ONCOCERCOSE – A DOENÇA NA REPÚBLICA DA GUINÉ-BISSAU.

O PAÍS, A POPULAÇÃO E A EPIDEMIA

1 . CARACTERIZAÇÃO HISTÓRICO-GEOGRÁFICA

No Portugal do século XV, o termo Guiné tinha um sentido muito mais vasto do que hoje: designava a Terra dos Negros, por oposição à Terra dos Mouros, os azenegues ou alarves, para Norte do rio Senegal. No entanto o termo Guiné provinha de Guinanha ou Gnawa, que os portugueses devem ter ouvido em Marrocos a designar as terras habitadas por negros. Guinava referir-se-ia muito provavelmente ao já desaparecido império (e cidade) do Ghana, fundada cerca de 1040 nas margens do Rio Níger, tendo sido um grande centro mercantil, antes de ser abafada pela prosperidade de Tombuctu, cuja recordação seria suficientemente forte para que os mouros continuassem a referir-se assim à África que para os europeus, seguindo os antigos geógrafos, seria a Etiópia.

A própria costa do Senegal era conhecida por geógrafos árabes pelo nome Bilad-Ghâná, e supunha-se em Portugal que o rio Senegal estaria relacionado com o rio Nilo e por ele poderia chegar-se ao Prestes João (Lemos, 1996).

A Guiné dos portugueses, região que assim denominaram constituía, portanto, uma vasta extensão de costa que se estendia do Cabo Bojador para Sul, e que foi ganhando nomes diversos – Costa dos Escravos, Costa do Ouro, Costa da Malagueta, Costa do Marfim, consoante o tipo de comércio que predominava – vindo a acabar, muitas léguas para Sul do que é hoje a República da Guiné-Bissau, no golfo também ele chamado da Guiné.

A história da República da Guiné-Bissau, enquadra-se na exploração científica e comercial que os Portugueses empreenderam pelo mar na Costa Ocidental de África, estabelecendo-se aí no século XV, e onde se mantiveram até à independência em 1975.

Não pode garantir-se quem foi o primeiro navegador a avistar terras da que é hoje a República da Guiné-Bissau. Muitos marinheiros portugueses avançaram pela costa de África, a partir da década de 30 do século XV, em sucessivos reconhecimentos. No entanto, pelos mercadores que viajavam nas caravanas

que da Terra dos Negros chegavam a Fez sabia-se existir vida humana muito mais para Sul, o que fez com que D. Henrique mandasse navios a confirmar o que diziam os mercadores. Em 1434, o seu escudeiro Gil Eanes, ao comando de uma barca, ultrapassa o cabo a que ele mesmo teria dado o nome de Bojador. Dois anos mais tarde, outro navegador Gançaves Baldaia, chega a estas costas e entra em contacto com os povos que nelas habitavam.

Em 1444, é organizada a primeira viagem de particulares e durante cerca de 400 anos, diversas famílias portuguesas estabeleceram-se no território, levando à formação de diversas povoações, onde exerciam o poder político e mercantil, de forma pouco centralizada, sendo conhecidos os dados genealógicos de famílias influentes luso-africanas, em diversos locais: Cacheu (os Barretos, os Alvarengas, os Pereiras e os Carvalhos), Bissau (os Cardosos, os Correias, os Costas, os Gomes e os Pereiras), etc...

No início do século XX, foi nomeado governador da Guiné o capitão Teixeira Pinto, que encontrou o território desorganizado, e a autoridade dos portugueses era puramente nominal. Foi a ele, que se deve verdadeiramente não só a unificação da Guiné, mas também a fixação da soberania portuguesa por cerca de mais meio século, e cujo objectivo imediato era, apenas, fazer com que as populações acatassem, de uma vez por todas, a soberania portuguesa (Lemos, 1996).

Entre 1963 e 1974 desenrolou-se a luta pela independência do país, não sem que as diferentes étnias lutassem pelos seus ideais, tendo-se observado que as do interior estavam do lado dos portugueses, e as outras do litoral do lado do movimento independentista. Apesar da incontestável predominância dos fulas do lado dos primeiros e dos balantes do lado dos segundos, o que realmente se viu foi homens combatendo de um lado e do outro por ideais, homens que tinham uma ideia da Guiné que desejavam, e que por essa ideia lutaram, e sobretudo terem a consciência de pertencer a uma nação.

A independência da Guiné foi proclamada unilateralmente pelo movimento de libertação PAIGC em 24 de Setembro de 1973, tendo o reconhecimento solene

e formal da independência guineense pelo Governo português ocorrido a 10 de Setembro de 1974.



Mapa 3 – A República da Guiné-Bissau (The Times)

Situada na costa ocidental do continente africano, a região hoje denominada Guiné-Bissau herdou as fronteiras que Portugal lhe deixou, e que à data da independência tinham menos de cem anos: a Norte, a República do Senegal; a Leste e a Sul, a República da Guiné; e a Oeste, o Oceano Atlântico. Foram os limites estabelecidos na Convenção Luso-Francesa de 1886 que ainda hoje perduram (Mapa 3).

Geograficamente a República da Guiné-Bissau, estende-se desde o Cabo Roxo na latitude de 12º e 20' Norte até à Ponta Cajete na latitude de 10º e 59' Sul. Tem uma superfície total de 36125 quilómetros quadrados e é formada por

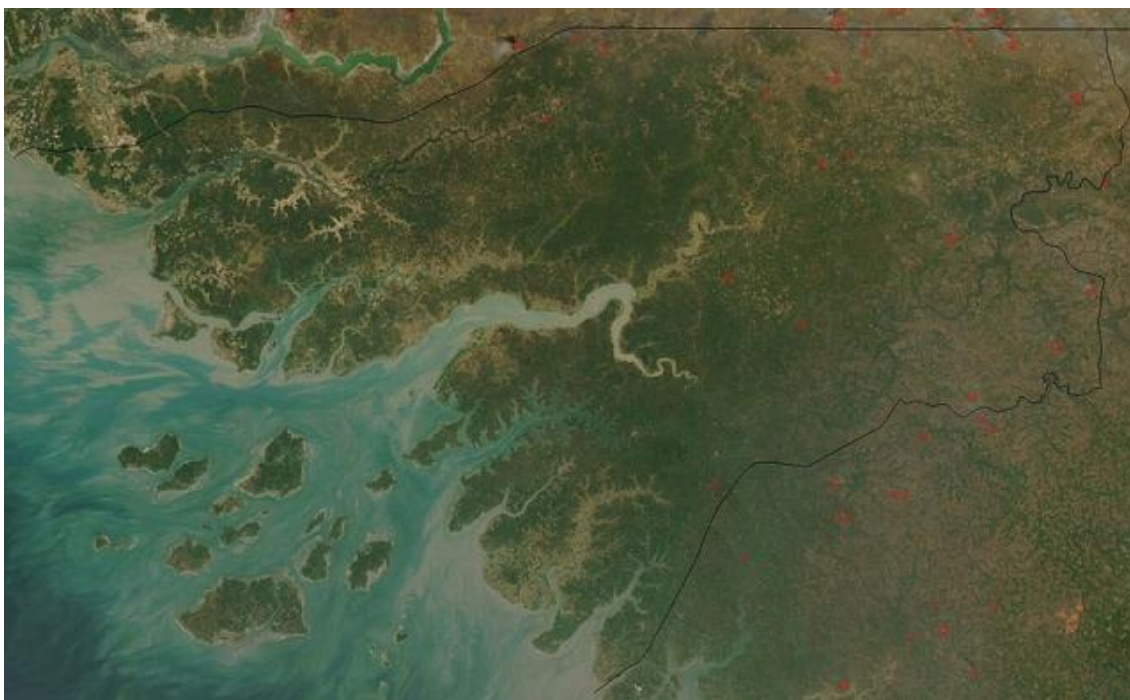
uma parte continental e outra insular, composta por 40 ilhas no Oceano Atlântico. Na maré cheia fica reduzida a cerca de 28.000 quilómetros quadrados (Mota, 1954, Recenseamento geral de População e Habitação, 1979).

O território continental estende-se desde a base da cordilheira do Futa-Djalón até ao Oceano Atlântico, formando uma linha costeira muito recortada de cerca de 200 Km. As extensões máximas em latitude e longitude são respectivamente 193 quilómetros e 330 quilómetros.

As principais cidades da República da Guiné-Bissau, são Bissau, a capital, Bolama, a antiga capital, ambas no litoral e Bafatá e Gabu-Sahara no interior.

O país não é definido por uma região geográfica muito bem definida, e coincide genericamente na sua maior extensão com as duas principais bacias hidrográficas dos rios Geba e Corubal, que correm no sentido Este-Oeste, que no seu percurso montante inicial e central apresentam águas límpidas, oxigenadas e transparentes, atravessando pequenos declives de rocha e aluvião, formando rápidos e cascatas e que confluem e desaguam num largo e extenso estuário de pouca profundidade.

A região costeira, de origem aluvial, é totalmente plana e recortada de numerosos cursos de água de baixa profundidade, as terras são baixas, lodosas ao nível do mar, fendidas por valas, por onde o mar entra, formando enseadas, penínsulas, istmos, canais, ilhas e ilhotas. O relevo escalonar-se em suaves colinas para o interior, aumentando progressivamente de altura, até atingir os 300 metros acima do nível do mar na região sudeste do Boé. Nesta região as colinas têm o aspecto de pequenos planaltos, fazendo parte dos contrafortes do maciço do Futa Djalón, são recortadas por vales onde correm pequenos cursos de água da bacia do Rio Corubal.



Mapa 4 – A República da Guiné-Bissau (The Times)

A linha sinuosa que corre de Norte para Sul, que separa as terras baixas das mais altas do interior, coincide com os extremos das marés, dentro das valas lodosas que sulcam a costa (mapa 4).

A estrutura dos solos compreende percentagens variáveis de argila e areia, com predomínio de argila no litoral e de areia com alguns afloramentos areníticos no interior.

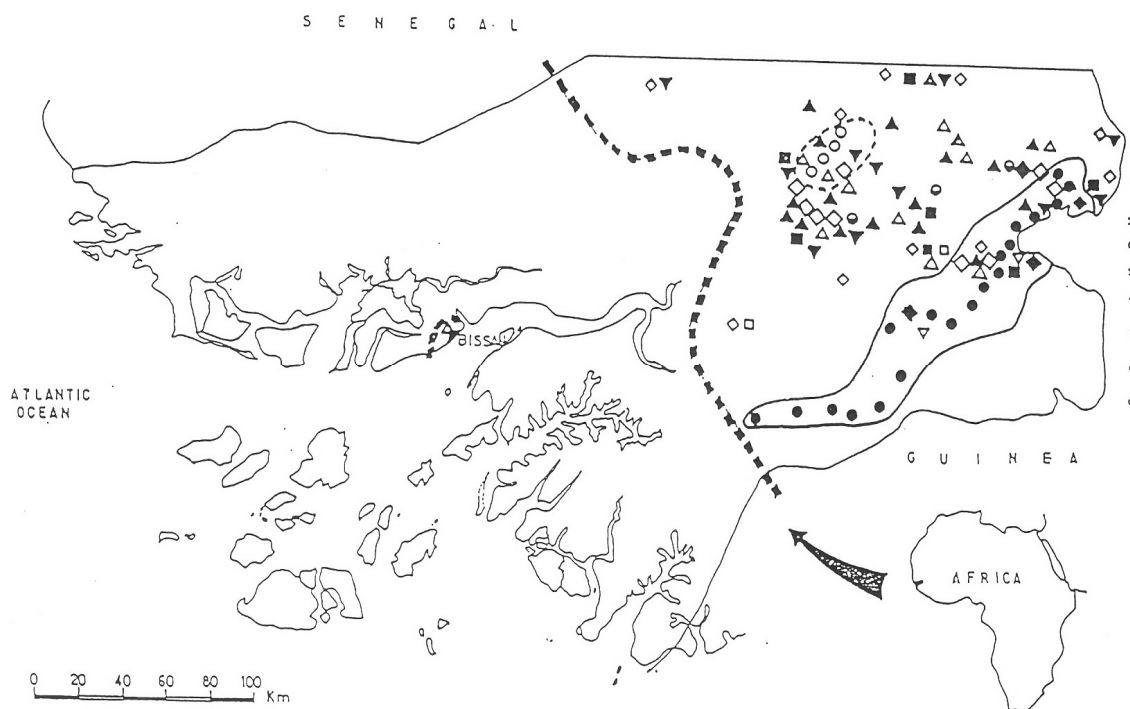
Junto da costa, as planícies começam a aparecer orladas de florestas que se adensam progressivamente e se convertem nalgumas zonas em florestas do tipo sub-tropical. Este tipo de vegetação vai-se alterando do litoral para o interior, dando lugar a cerrados palmares, e depois a árvores de pequeno porte características da savana.

Os solos não se prestam para culturas, salvo nas partes aluviais das bacias hidrográficas (Teixeira, 1962) designados localmente por “hansarés”, os mais

férteis e “dunkirés” os mais produtivos. Diariamente com o ciclo das marés, cerca de um terço do país é invadido por água salgada, que ao misturar-se com a água doce dos rios forma um grande lençol aquático de água salobra.

A parte insular é formada por um grupo de cerca de 40 ilhas – o arquipélago dos Bijagós – com vegetação tropical exuberante.

O mar desempenha um papel importante na ecologia da vida orgânica do País. Duas vezes ao dia, através das marés, grandes massas de água salgada inrrompem pelas valas aluviais subindo os estuários com grande impetuosidade, nas marés “vivas” de conjunção lunar, entram nos dois principais rios – Geba e Corubal – e encontrando a certa altura as águas que vazam em sentido contrário, originam o embate violento entre ambas as massas líquidas, formando vagas de grande amplitude, fenómeno conhecido localmente por “macaréu” (mapa 5).



Mapa 5 – Demarcação da entrada das marés nas bacias hidrográficas (Grácio, 2003)

As marés, com as suas amplitudes inunham as terras aluviais das margens dos rios formando um tipo característico de vegetação – o “tarrafi”, “mangal” ou “manguezal” – depositam aí os nutrientes que transportam consigo, dando origem ao aparecimento de grandes cardumes de peixe, crustáceos e moluscos, que constituem um importante reforço alimentar na dieta das populações que vivem nas zonas ribeirinhas.

Pela sua localização geográfica, a meio da faixa tropical norte e na vizinhança do deserto do Sahara, a República da Guiné-Bissau possui um clima de grandes contrastes: duas estações bastante heterogéneas. Uma que começa húmida e menos quente, com cacimbas e vento fresco, acabando seca e com vento quente e abrasador, que sopra da terra para o mar. A outra com rajadas de vento impetuosas, muita chuva e grandes trovoadas.

A estação seca vai de Novembro a Maio, sendo os restantes meses de estação húmida. O mês de Agosto é o de maior precipitação. Os rios engrossam o caudal, extravasam as margens e invadem os campos. Mais de metade das terras do litoral são atingidas pelas cheias, ficando grandes áreas isoladas.

As chuvas representam para a vida da República da Guiné-Bissau uma fonte de benefícios incalculáveis, ao definir os perfis das valas aluviais por onde o mar sobe na estação seca, intervindo directamente na formação das terras baixas e húmidas propícias à cultura do arroz, ficando as terras mais altas disponíveis para a cultura do amendoim.

Este ciclo da alta pluviosidade e humidade que conduz a grandes alterações nas correntes dos rios, favorece o aparecimento de inúmeros vectores, moscas e mosquitos, que mantêm várias endemias entre as populações.

A população da República da Guiné-Bissau, era de acordo com o Recenseamento Geral da População e da habitação de 1979, de 767.739 habitantes. No entanto dados mais recentes apontam para um valor estimado de cerca de 1.050.000 habitantes em 1997, com uma taxa de crescimento

demográfico de 2,1% e uma esperança de vida de 42 anos para os homens e de 45 anos para as mulheres (Grande Atlas Universal, 1998).

A população compõe-se de uma grande variedade de grupos étnicos, podendo usar-se neste país de forma apropriada o termo “diversidade étnico-cultural”, tendo o último recenseamento apurado 19 grupos distintos.

A estrutura étnica da população caracteriza-se por três classes de etnias: as de dimensão reduzida, que abrangem 14 grupos; uma classe intermédia, formada por três etnias – papel, manjaca e mandinga – e as duas grandes etnias – balanta e fula.

Outrora, todos os grupos viviam no seu próprio território – “Chão” – e olhavam-se com desconfiança, mas a ocupação colonial, fez cessar as animosidades, facilitou o intercâmbio cultural entre eles, acabou com as disputas tribais e com a exclusividade de “chãos” (Teixeira da Mota, 1954) embora ainda hoje se encontrem os diferentes grupos étnicos geograficamente localizados.

Na região costeira encontram-se sobretudo as etnias animistas – Balantas, Papéis, Feloupes e Baiotes – chamados “povos sem fronteira”, vivendo numa espécie de mesclada de laivos xenófobos, recheados de secretismos e inacessibilidades culturais tendo a liberdade e autonomia, como princípios fundamentais são detentores do poder da terra, que trabalham hábilmente, usando técnicas de cultivo extremamente evoluídas em terras com alto índice de salinidade (Antunes, 2002).

No interior habitam sobretudo as etnias fula e mandinga, muçulmanas, com estrutura social coesa, e com muita ancestralidade no seu tipo de vida, dedicando-se sobretudo a actividades comerciais. “São estes indígenas inteligentes, de corpos escoreitos e fortemente musculados. Não são dados a grandes doenças e são bons trabalhadores e reprodutores”, assim eram descritas estas etnias num manual de comerciantes escravos do século XVII (El Pais, 2006)

A estrutura social dos povos da República da Guiné-Bissau rege-se por conceitos sociais específicos quer da região onde o país se insere quer no próprio continente africano (Antunes, 2002).

O “status” de adulto, quer para homens, quer para mulheres, não se adquire pela idade, mas é alcançado pelo rito da “iniciação” – o “fanado” – que se realiza no mato, durante um período mais ou menos longo, em que o indivíduo é desligado da família, para ser integrado num grupo do mesmo sexo, fazendo vida social comum, sendo sujeito aos mesmos cerimoniais e que entre outros integra a prática da circuncisão.

A família é a célula base da estrutura social, integrando todos os parentes directos, colaterais e seus afins, vivos e mortos, descendentes dum tronco comum, cujos elementos trabalham nas explorações agrícolas, em regime comunitário.

Os mortos “ditam do além” as normas de conduta geral, e o procedimento a adoptar, para cada caso específico. Abaixo destes, estão os vivos mais idosos, os “homens grandes” e “as mulheres grandes”. O vínculo da família tradicional assenta no parentesco de consanguinidade pela linha uterina, só sendo, em rigor parentes, os descendentes provindos da mesma mãe. Em contraste com estas estruturas étnicas mais animistas, as etnias mais islamizadas preferem o parentesco pela linha paterna.

Em todos os grupos na estruturação das famílias vigora o regime da poligamia. Precedem todas as uniões das mesmas praxes, mas as relacionadas com a primeira, são da iniciativa dos pais dos nubentes, ao passo que as uniões subsequentes, pertencem ao casal constituído ou são da iniciativa da primeira mulher, que goza dos reais direitos de dona de casa, comportando-se as outras como simples “comborças” ou esposas legítimas, mas de segunda ordem, obedecendo submissas à primeira.

Os tipos de habitação e de povoamento são ainda os tradicionais, com casas de forma circular de uma só porta de entrada, com paredes de barro amassado

com gravilha, e a cobertura de colmo em forma de sino ou cónica, sendo as mais recentes com paredes de blocos de barro secos ao sol. Os agregados familiares com maior desafogo económico, estão a substituir este tipo de construção ancestral, por casas rectangulares ou quadrangulares em tijolo de barro e a cobertura de chapa de zinco.

Nas “tabancas” ou aldeias tradicionais, as famílias habitam em “moranças” que é um aglomerado de palhotas onde habita todo o agregado familiar, sendo constituída pela palhota para o chefe de família e um grupo de outras palhotas em regra dispostas em círculo, sendo cada uma para sua esposa, neste aglomerado de palhotas há sempre uma que sobressai por ser a maior – o “Jembérem” – também com coberta de colmo e em forma de sino, debaixo do qual se cozinha e se fazem as reuniões familiares. Este conjunto de palhotas pertencentes à mesma família é cercado por uma vedação de colmo, apenas com uma entrada. Um pouco mais distanciado ficam as cobertas e as vedações para a recolha dos animais domésticos.

A cada “morança”, por decisão comunitária pertence uma porção de terreno no mato ou na floresta, onde são enterrados os mortos, e o seu terreno para cultivo do arroz ou “bolanha” (Antunes, 2002).

2 . A DOENÇA NA REPÚBLICA DA GUINÉ-BISSAU

A Oncocercose é uma doença parasitária endémica em grande parte de África, nomeadamente na República da Guiné-Bissau (Abreu, 1964) e tem focos isolados na América Central e Sul e na Península Arábica.

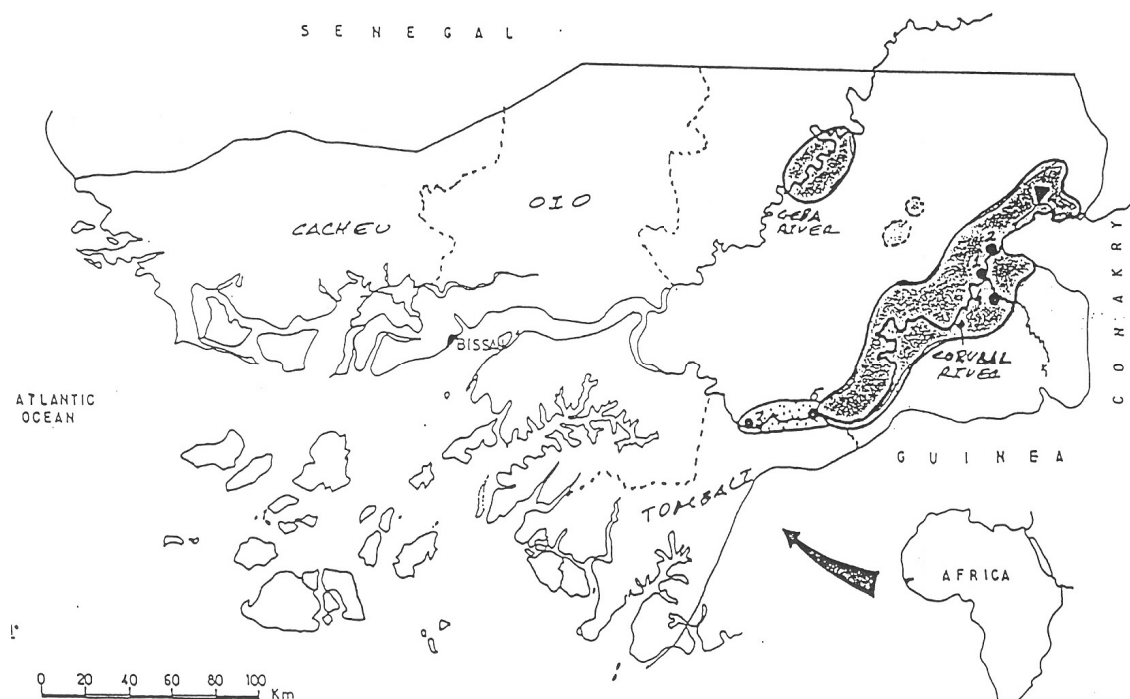
Está estimado que cerca de 18 milhões de pessoas estejam infectadas com o parasita, uma filária nemátoda a *Onchocerca volvulus*, sendo que mais de 99% dos infectados vivem em África.

O verme adulto produz milhões de microfilárias que migram para a pele e olhos dos hospedeiros humanos. O parasita é transmitido pelas “moscas pretas”, diptera, simuliidae. Estas ingerem as microfilárias durante a refeição sanguínea nos humanos.

Apenas os insectos do sexo feminino fazem a sua refeição sanguínea e são as transmissoras da doença. Os insectos do sexo masculino alimentam-se de sucos vegetais. Nas moscas fêmeas, algumas das filárias desenvolvem-se em larvas infectantes, que podem ser transmitidas a outras pessoas durante a refeição sanguínea subsequente, para desenvolverem novos vermes adultos. As microfilárias são a principal causa das manifestações clínicas da doença, que incluem complicações oculares, dérmicas, linfáticas e sistémicas.

Contudo, as piores complicações são as lesões oncocercóticas oculares, que podem levar em casos extremos à cegueira. A Organização Mundial de Saúde estima em cerca de 340 000 indivíduos cegos devido à oncocercose. A maioria dos cegos por oncocercose encontram-se nas zonas de savana da África Central e Ocidental, localização da República da Guiné-Bissau, onde a doença tem uma maior gravidade. Aí, a oncocercose não é só o maior problema de Saúde Pública, mas também um grande obstáculo ao desenvolvimento sócio-económico. O medo da doença tem levado à desertificação e ao despovoamento de zonas agrícolas ribeirinhas férteis onde o vector da doença, o *Simulium damnosum*, tem o seu ecossistema, e onde a transmissão é mais intensa (WHO, 1995, Carter Center, 2002, WHO, 2002).

As possibilidades para o controlo da oncocercose eram limitadas. Até há poucos anos a quimioterapia não era uma opção, uma vez que os fármacos existentes para o tratamento da oncocercose produziam reacções adversas consideráveis, o que impedia o seu uso em larga escala. A única alternativa consistia no controlo do vector através da aplicação de larvicidas nos rios onde se fazia a oviposição e nascimento (WHO, Hougard, 1993).



Mapa 6 – Zonas endêmicas de oncocercose, a norte a bacia do rio Geba e a sul a bacia do rio Corubal (Grácio, 2003)

Assim o vector não existiria e naturalmente a infecção por oncocercose iria diminuindo interrompendo-se o ciclo da doença. Durante cerca de uma década, anos 50 e 60, na tentativa de controlar o vector, foi utilizado larvicida com muita abundância em determinadas bacias hidrográficas situadas em zonas remotas e isoladas da África Ocidental. Tal sucedeu na República da Guiné-Bissau, nas bacias do rio Geba, na região do Sonaco e Bafatá e do rio Corubal, e os resultados mostravam um certo sucesso nas primeiras avaliações entomológicas. O maior problema foi a reinvasão vinda das áreas limítrofes por vectores infectados voando de longa distância, o que mostrou a grande capacidade de migração, resistência e resiliência dos vectores do complexo *Simulium domnosum* na savana africana, o que levou ao insucesso do controlo isolado do vector em zonas de fortes distribuição da infecção (Kurtak, 1990). Durante estes anos, além dos larvicidas usados nos rios, era feito o tratamento nos indivíduos infectados com diethylcarbamazina (DEC) (Schultz-Key, 1985).

Este fármaco tinha efeitos adversos relativamente graves, pelo que não era aconselhável o seu uso em grandes grupos populacionais, e obrigava a vigilância e monitorização médica, o que não era logisticamente fácil.

A única possibilidade seria o uso de potentes larvicidas em todos os locais de criação do vector, numa área muito extensa, e por um período muito longo de tempo. Tal tarefa, embora fosse tentada, mostrou-se infrutífera. Esta foi a primeira abordagem no terreno feita pela Organização Mundial de Saúde, através do programa de Controlo da Oncocercose na África Ocidental – Onchocerciasis Control Programme in West Africa (OCP), mas os esforços mostravam-se infrutíferos (Kurtak, 1990, Hougard, 1993).

A estratégia seria interromper a transmissão da doença pelo controlo do vector por um período longo de tempo, evitando-se a infecção do hospedeiro humano.

No início do anos 80, deu-se a descoberta da Ivermectina e o seu uso em estudos experimentais mostrou qualidades efectivas como microfilaricida, tendo uma boa tolerância, alta eficácia e poucos efeitos adversos. Muitos estudos foram realizados, e conclui-se que o fármaco, além de muito eficaz no tratamento da oncocercose humana, podia ser utilizado em grandes grupos populacionais, pois era activo e bem tolerado.

Diversos estudos foram realizados em alguns países da África Ocidental, pelo que nos propusemos realizar o nosso na República da Guiné-Bissau, junto de grupos populacionais vivendo na zona de savana envolvendo as bacias dos rios Geba e Corubal (mapa 6), que já tinham sido referenciados em estudos anteriores (Lecuona, 1956, Lecuona, 1959, Lecuona, 1960, Abreu, 1964, Abreu, 1965).

Pelas suas características climáticas e de fertilidade do solo, as áreas envolventes destes dois rios, na região leste do país, são propícias à fixação humana. Foram realizados estudos nas décadas de 50 e 60 por grupos de investigação do Instituto de Higiene de Medicina Tropical de Lisboa, que além de referirem uma elevada densidade populacional, cerca de 130 000 habitantes

nas aldeias da bacia hidrográfica do rio Geba e 120 000 habitantes na bacia do rio Corubal, mostravam uma elevada prevalência de doença, pois existem excelentes condições ecológicas para o desenvolvimento vectorial e concomitantemente da doença (Lecuona, 1959, Lecuona, 1960, Tendeiro, 1963, Abreu, 1964, Abreu, 1965).

Quando iniciámos o nosso estudo na República da Guiné-Bissau algumas questões eram colocadas. A primeira era de que só um limitado número de doentes tinham sido tratados em estudos clínicos controlados em África e tinham tido observação médica oftalmológica apropriada, pelo que se colocava uma grande incerteza ácerca da segurança do fármaco em tratamentos de grandes grupos populacionais. A segunda era até que ponto o tratamento em grandes grupos populacionais poderia contribuir para a diminuição da transmissão da doença. A terceira era de que os estudos clínicos tinham apenas demonstrado o efeito microfilaricida do fármaco, mas não ainda os efeitos na prevenção da oncocercose e em particular na sua vertente ocular.

Assim toda a investigação era necessária e, em termos institucionais e logísticos, a República da Guiné-Bissau foi a nossa opção.

Na zona norte da savana da África Ocidental, onde se engloba a República de Guiné-Bissau, a oncocercose não é apenas o maior problema de saúde pública, mas é também um importante problema socio-económico, que leva ao despovoamento das zonas férteis das duas principais bacias hidrográficas.

Foi importante confirmar a ocorrência da doença nestas regiões, e fazer o respectivo estudo epidemiológico dos padrões da oncocercose ocular nestas áreas.

A gravidade da oncocercose ocular é conhecida por estar relacionada com a intensidade da infecção. No entanto, o nível da infecção varia muito entre comunidades, e por vezes o tipo da doença ocular também, apresentando-se numas zonas com estruturas oculares mais afectadas, e noutras com estruturas oculares menos afectadas.

Foi muitas vezes observado que a severidade da oncocercose, e em particular as suas manifestações oculares, variam muito de uma zona endémica para outra, e de uma zona bioclimática para outra muito próxima. Grandes diferenças foram encontradas entre zonas bioclimáticas diferentes, sendo encontrada uma alta incidência de cegueira nas zonas de savana e uma menor incidência nas zonas de floresta. Pensa-se que estas diferenças estão relacionadas com a existência de diferentes estirpes do parasita que levam a uma variação de patogenicidade (Remme, 1989).

3 - OBJECTIVOS DO ESTUDO

Os objectivos da presente tese cuja investigação no “campo” que se iniciou em 1989 e continuou em 1990, 1991, 1992, 1993 e 1994 foram estudar na região leste da República da Guiné-Bissau:

1. Os padrões de doença ocular oncocercótica, nomeadamente em zonas endémicas já conhecidas.
2. A distribuição epidemiológica da oncocercose ocular nas bacias dos rios Geba e Corubal.
3. O fármaco Ivermectine como terapêutica individual, quer no tratamento de grandes grupos populacionais, e determinar:
 - a. A sua eficácia na prevenção da cegueira oncocercótica
 - b. Os seus efeitos nas lesões afectando o olho oncocercótico
 - c. O seu potencial como inibidor da transmissão da doença ocular
 - d. A sua segurança e seus efeitos adversos

4 - MATERIAL E MÉTODOS

A - A população em estudo:

Localização

Para o nosso estudo na República da Guiné-Bissau, foram escolhidas as bacias hidrográficas dos rios Geba e Corubal, que se localizam na zona de savana do leste, com relativa proximidade entre si e igualdade na morfologia geográfica, ambiental e com o mesmo tipo populacional, constituído pelos mesmos grupos étnicos – fulas e mandingas.

Nestas zonas, já referidas em estudos entomológicos, parasitológicos e clínicos como endémicas de oncocercose (Lecuona, 1956, Lecuona, 1959, Tendeiro, 1963), onde o vector responsável pela transmissão da doença é o *Simulium damnosum*, foram realizados alguns trabalhos de controlo vectorial (Borsboom, 2003), mas nunca foi realizada qualquer actividade de investigação oftalmológica. Foram seleccionadas ao acaso 8 aldeias (tabancas) para a realização deste projecto de investigação.

Quatro aldeias/tabancas localizam-se no sector de Sonaco – Rio Geba: Carantaba, Fulamory, Casanuma e Sincha Side – e as outras quatro no sector de Gabú – Rio Corubal: Cabuca, Bantanquilin, Camedine e Tche-Tché (Channa).

B – A amostra

Seleção, dimensão e estratificação por sexo e grupo etário

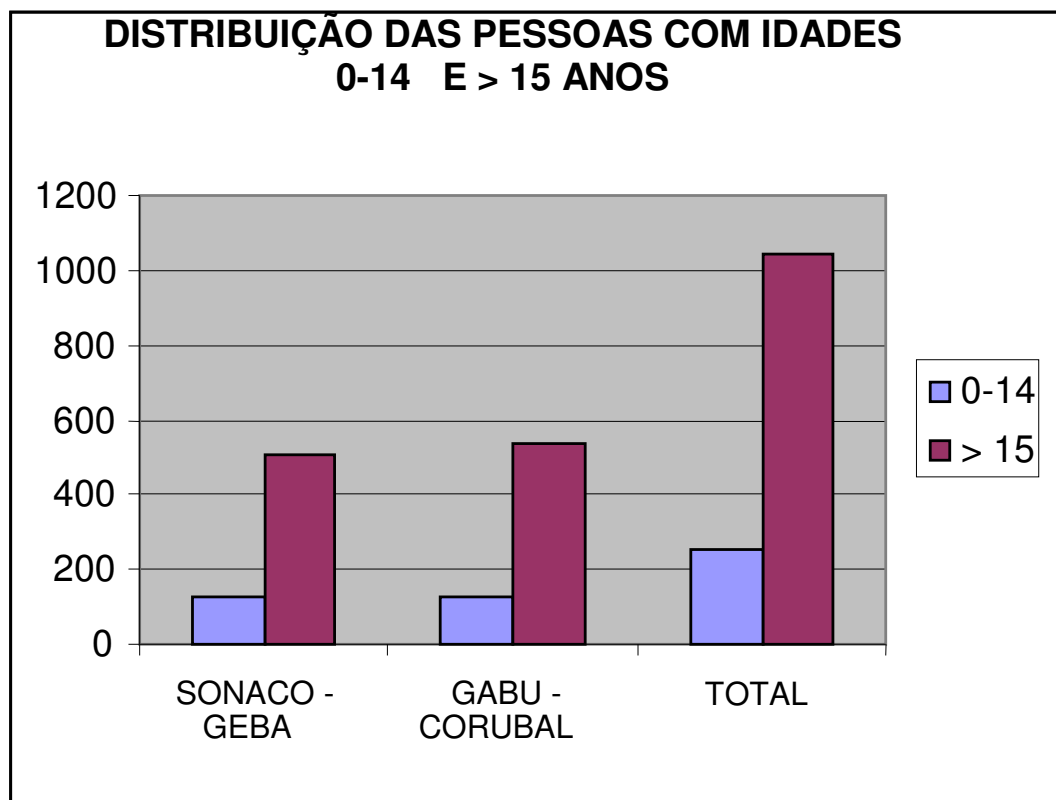
As oito aldeias foram seleccionadas ao acaso, nos dois sectores administrativos, e em ambas as regiões já havia referência prévia da existência de oncocercose (Altman, 1996).

Nos dados do censo de 1979 da República da Guiné-Bissau, o total da população das aldeias em estudo era de 1302 pessoas, sendo que 1047 tinham idade igual ou superior a 15 anos, e 255 idade inferior (quadro 1 e quadro 2). Segundo o mesmo censo, 666 pessoas habitavam nas referidas aldeias do sector de Sonaco – Rio Geba, e 636 pessoas nas aldeias do sector de Gabu – Rio Corubal. Para caracterização da amostra, as pessoas foram separadas por sexo, habitando no sector do Sonaco-Geba em Carantaba 51 homens e 61 mulheres, em Fulamory 98 homens e 113 mulheres, em Casanuma 121 homens e 140 mulheres e em Sincha-Side 38 homens e 43 mulheres e no sector do Gabu-Corubal, em Cabuca 151 homens e 166 mulheres, em Bantanquilim 68 homens e 77 mulheres, em Camedine 72 homens e 74 mulheres e em Tche-Tche 12 homens e 16 mulheres. Nas aldeias do sector do Sonaco-Geba habitavam no total 309 homens e 357 mulheres, e no sector do Gabu-Corubal 303 homens e 333 mulheres (quadro 3, quadro 4 e quadro 5).

**DISTRIBUIÇÃO DAS PESSOAS COM IDADE ≤ 14 ANOS E ≥ 15 ANOS NOS
SECTORES DE SONACO-GEBA E CORUBAL-GABU**

SECTOR RIO IDADE	SONACO GEBA	GABU CORUBAL	TOTAL
0 – 14	129	126	255
≥ 15	537	510	1047
TOTAL	666	636	1302

Quadro 1

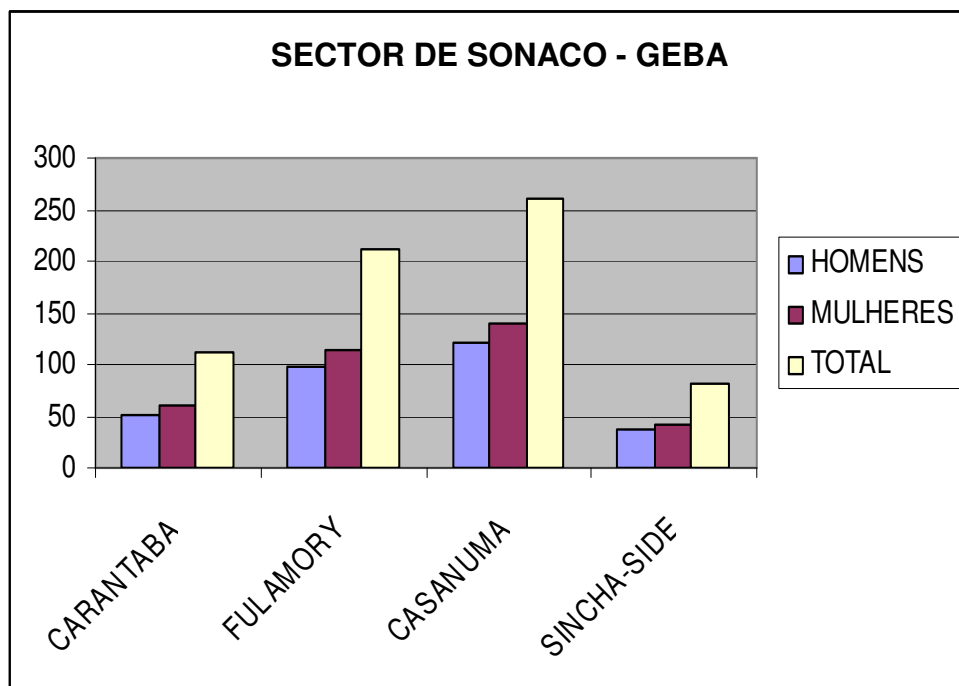


Quadro 2

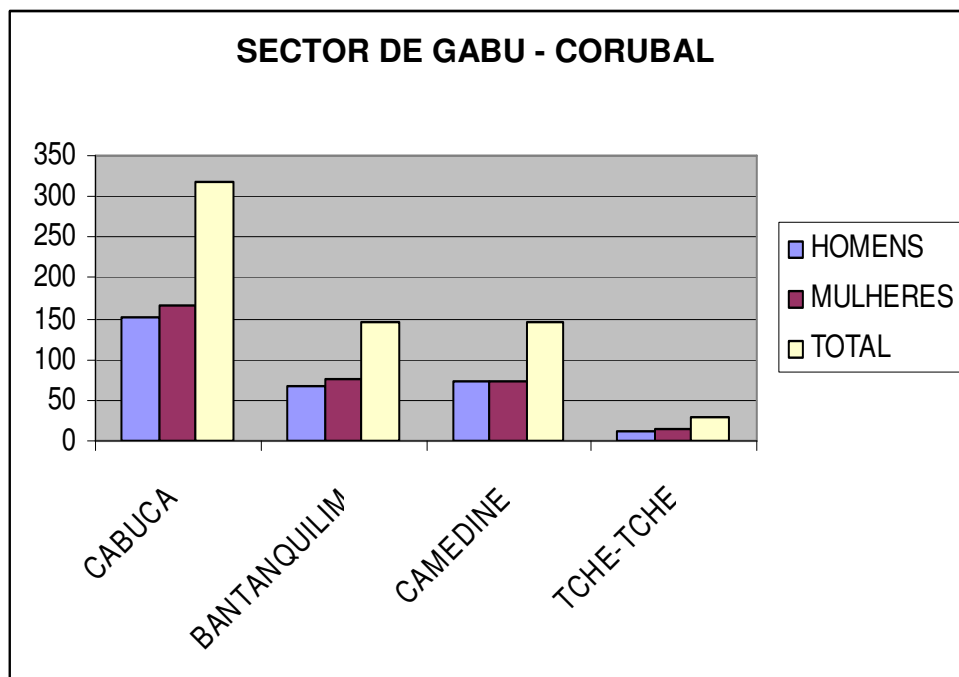
**DISTRIBUIÇÃO DAS PESSOAS POR SEXO NAS ALDEIAS ESTUDADAS
NOS SECTORES DE SONACO-GEBA E GABU-CORUBAL**

	ALDEIA	HOMENS	MULHERES	TOTAL
SONACO GEBA	CARANTABA	51	61	112
	FULAMORY	98	113	211
	CASANUMA	121	140	261
	SINCHA-SIDE	38	43	81
TOTAL		309	357	666
GABU CORUBAL	CABUCA	151	166	317
	BANTANQUILIM	68	77	145
	CAMEDINE	72	74	146
	TCHE-TCHE	12	16	28
TOTAL		303	333	636
	TOTAL	612	690	1302

Quadro 3



Quadro 4



Quadro 5

Destes dois grupos populacionais, escolheram-se ao acaso um grupo para fazer tratamento com Ivermectina imediatamente após a observação oftalmológica, e outro no qual não se fez qualquer intervenção farmacológica no primeiro ano (Taylor, 1973, Taylor, 1992).

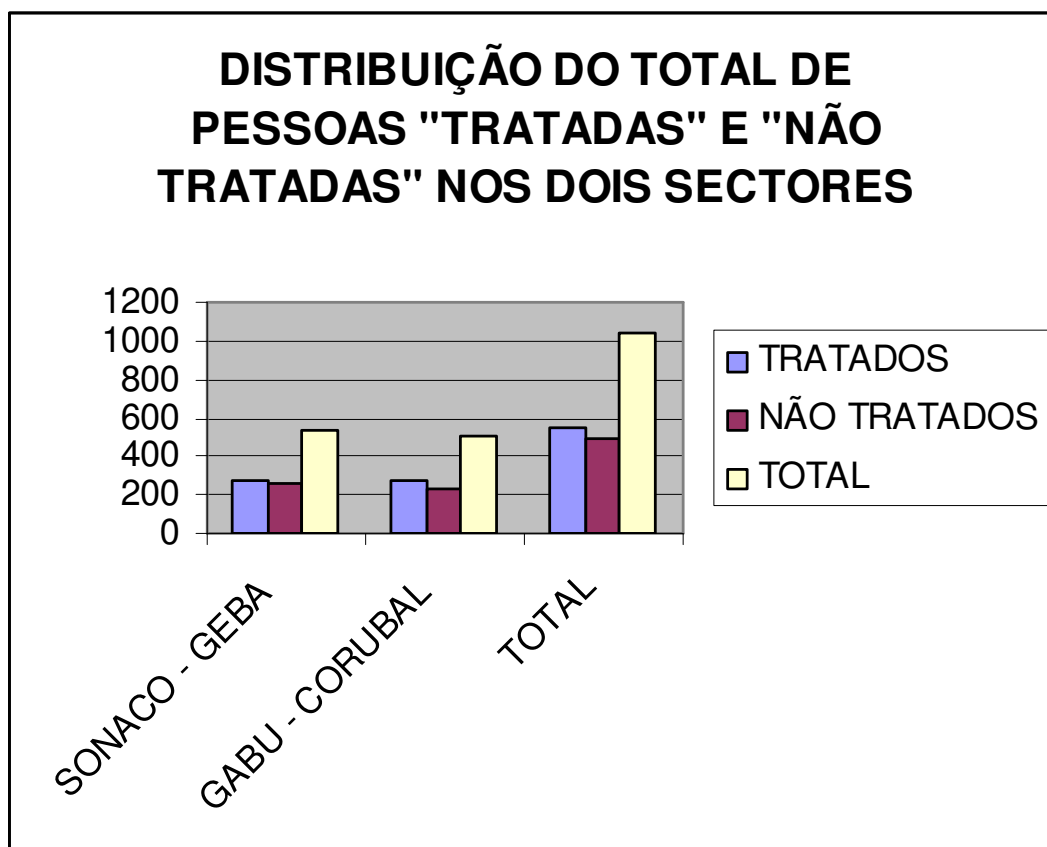
As pessoas que participaram voluntariamente no estudo residiam habitualmente nestas comunidades já referenciadas como endémicas de oncocercose (Regg, 1996), e apresentavam ou não sinais característicos de doença ocular oncocercótica.

No primeiro grupo de pessoas “tratadas”, foram seleccionados nas aldeias do sector de Sonaco – Rio Geba - 132 homens e 145 mulheres, e nas aldeias do sector de Gabu- Rio Corubal - 110 homens e 164 mulheres, totalizando 551 pessoas. No grupo de controlo “não tratados”, participaram nas aldeias do sector de Sonaco – Rio Geba 102 homens e 158 mulheres, e nas aldeias do sector de Gabu – Rio Corubal 98 homens e 138 mulheres, totalizando 496 pessoas (quadro 6 e quadro 7).

**DISTRIBUIÇÃO DO TOTAL DE PESSOAS “TRATADAS” E “NÃO
TRATADAS”
NOS SECTORES DE SONACO-GEBA E CORUBAL-GABU**

SECTOR RIO IDADE	SONACO GEBA	GABU CORUBAL	TOTAL
TRATADOS	277	274	551
NÃO TRATADOS	260	236	496
TOTAL	537	510	1047

Quadro 6



Quadro 7

As dificuldades de realização de qualquer trabalho epidemiológico nesta região de África são imensas, foram no entanto seguidas algumas regras básicas em estudos deste cariz (Clark, 1995).

As pessoas que se encontravam na aldeia nos dias da observação foram sempre todas estudadas, e quando possível, agrupadas em grupos familiares. Contudo devido a restrições religiosas, os homens eram separados das mulheres. Nesta região leste da República da Guiné-Bissau, habitada pelas étnias fula e mandinga, a religião dominante é a muçulmana, o que implica sensibilidade para uma abordagem clínica específica, para não ferir princípios ancestrais étnico-culturais e religiosos. A observação das pessoas foi sempre feita com a ajuda de tradutor, que também colaborava na explicação da acção médica que estava a ser desenvolvida.

Para a realização do tratamento farmacológico com ivermectina, os dois grupos de “tratadas” e “não tratadas” foram seleccionadas ao acaso pelo “método” de “um sim, um não”, imediatamente após o exame oftalmológico (Taylor, 1992).

Às pessoas que preenchiam os critérios de inclusão no tratamento, informava-se sobre o fármaco e a sua acção, e só após consentimento prévio, lhe era administrado, sob a forma de comprimidos, na dosagem correcta, sendo a sua administração imediata, e na presença da equipa de investigação (Taylor, 1992).

Nos quadros 8, quadro 9 e quadro 10 observa-se a distribuição das pessoas que fizeram tratamento com ivermectina, na região de Sonaco-Rio Geba, por aldeia e por sexo – em Carantaba com 26 homens e 28 mulheres no total de 54 pessoas; em Fulamory com 38 homens e 45 mulheres num total de 83 pessoas; em Casanuma com 52 homens e 55 mulheres no total de 107 pessoas; e em Sincha-Side com 16 homens e 17 mulheres no total de 33 pessoas. Neste sector foram tratados 132 homens e 145 mulheres no total de 277 pessoas.

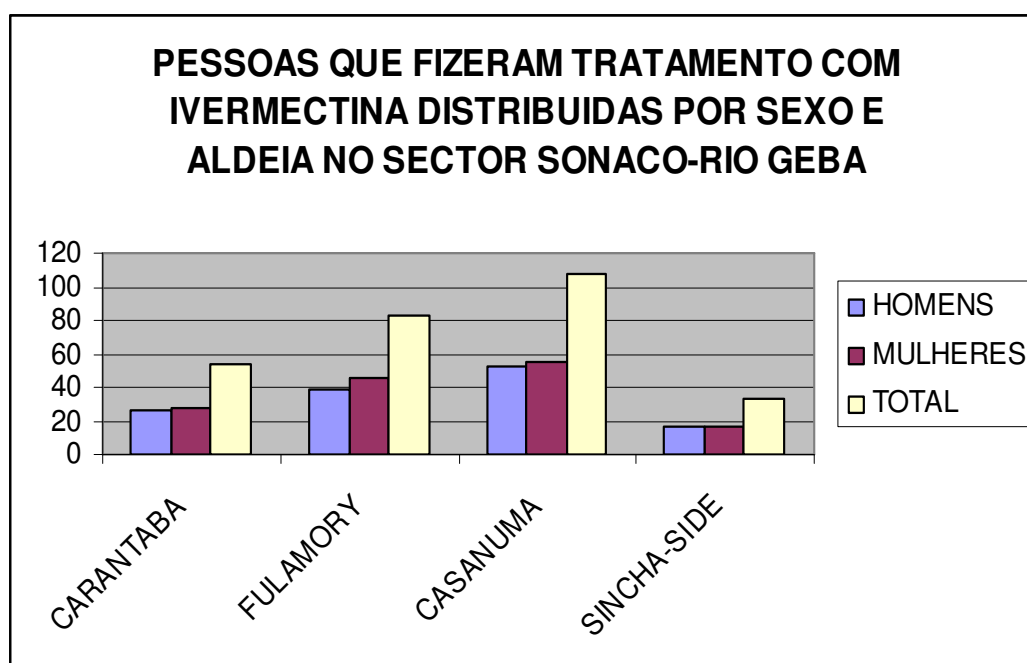
Na região do Gabu – Rio Corubal fizeram tratamento em Cabuca 87 homens e 80 mulheres no total de 167 pessoas; em Bantanquilim 10 homens e 43 mulheres no total de 53 pessoas; em Camedine 9 homens e 33 mulheres no total de 42 pessoas; e em Tche-Tche 4 homens e 8 mulheres no total de 12 pessoas. Neste sector foram tratados 110 homens e 164 mulheres no total de 274 pessoas.

Nos dois sectores, fizeram tratamento correctamente 242 homens e 309 mulheres no total de 551 pessoas. Estas mesmas pessoas repetiram o tratamento médico aos 12 meses.

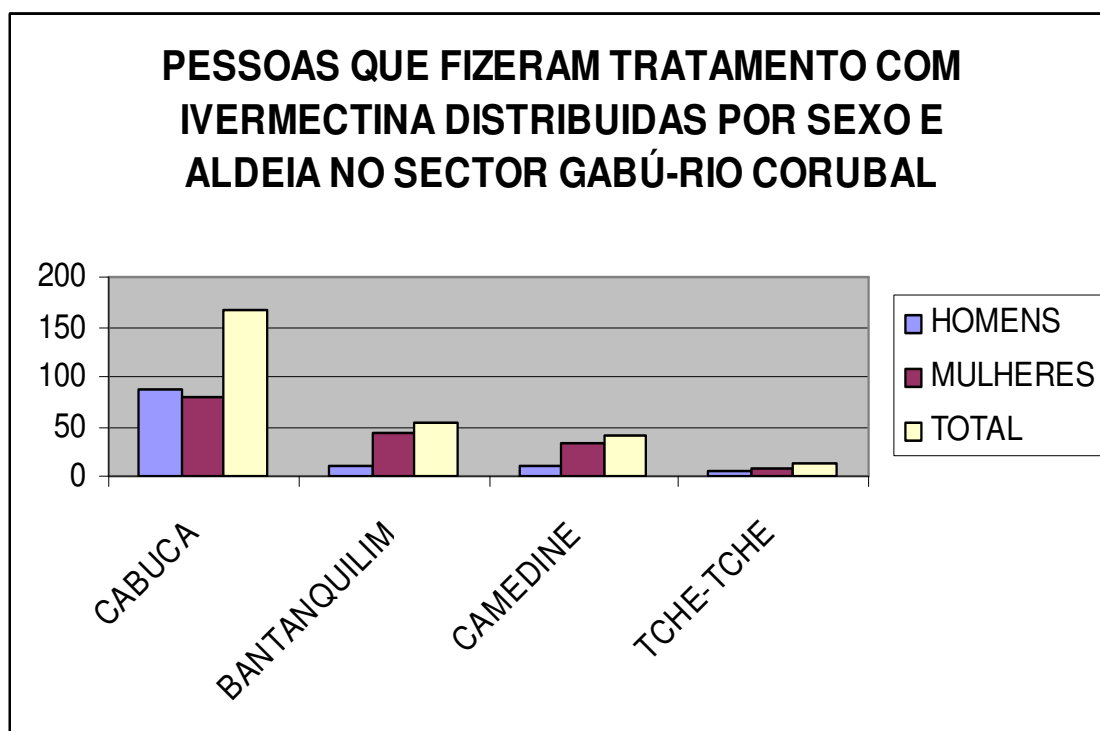
PESSOAS QUE FIZERAM TRATAMENTO COM IVERMECTIN,
DISTRIBUIDOS POR SEXO E ALDEIA NOS SECTORES DO
SONACO E GABU

	ALDEIA	HOMENS	MULHERES	TOTAL
SONACO RIO GEBÁ	CARANTABA	26	28	54
	FULAMORY	38	45	83
	CASANUMA	52	55	107
	SINCHA-SIDE	16	17	33
TOTAL		132	145	277
GABÚ RIO CORUBAL	CABUCA	87	80	167
	BANTANQUILIM	10	43	53
	CAMEDINE	9	33	42
	TCHE-TCHE	4	8	12
TOTAL		110	164	274
TOTAL		242	309	551

Quadro 8



Quadro 9



Quadro 10

Nos quadro 11, quadro 12 e quadro 13, observa-se a distribuição das pessoas “não tratadas” com ivermectina, no primeiro ano de observação, por aldeia e sexo. Na região de Sonaco-Rio Geba, não fizeram qualquer tratamento – em Carantaba com 20 homens e 28 mulheres no total de 48 pessoas; em Fulamory com 31 homens e 54 mulheres num total de 85 pessoas; em Casanuma com 36 homens e 54 mulheres no total de 90 pessoas; e em Sincha-Side com 15 homens e 22 mulheres no total de 37 pessoas. Neste sector não foram tratados 102 homens e 158 mulheres no total de 260 pessoas.

Na região do Gabu – Rio Corubal, não fizeram qualquer tratamento em Cabuca 51 homens e 60 mulheres no total de 111 pessoas; em Bantanquilim 24 homens e 31 mulheres no total de 55 pessoas; em Camedine 17 homens e 39 mulheres no total de 56 pessoas; e em Tche-Tche 6 homens e 8 mulheres no total de 14 pessoas.

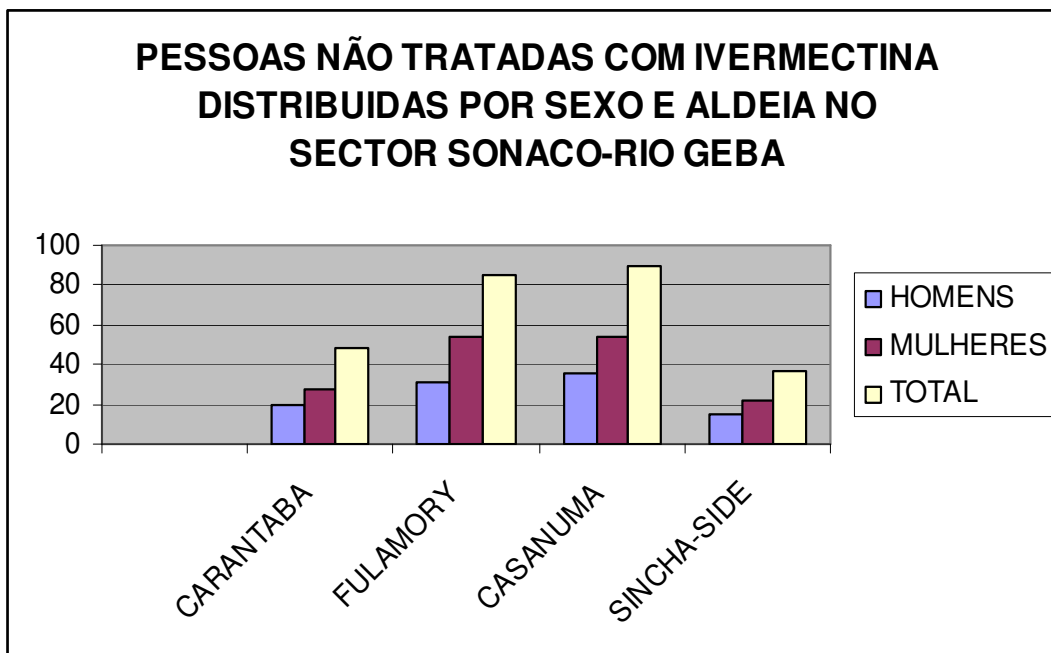
Nos dois sectores, não fizeram qualquer tratamento no primeiro ano 200 homens e 296, mulheres no total de 496 pessoas.

Após a observação médica oftalmológica aos 12 meses, fizeram todas as pessoas o tratamento com ivermectina na dosagem apropriada, e seguindo os mesmos preceitos das pessoas do grupo “tratado” no ano anterior.

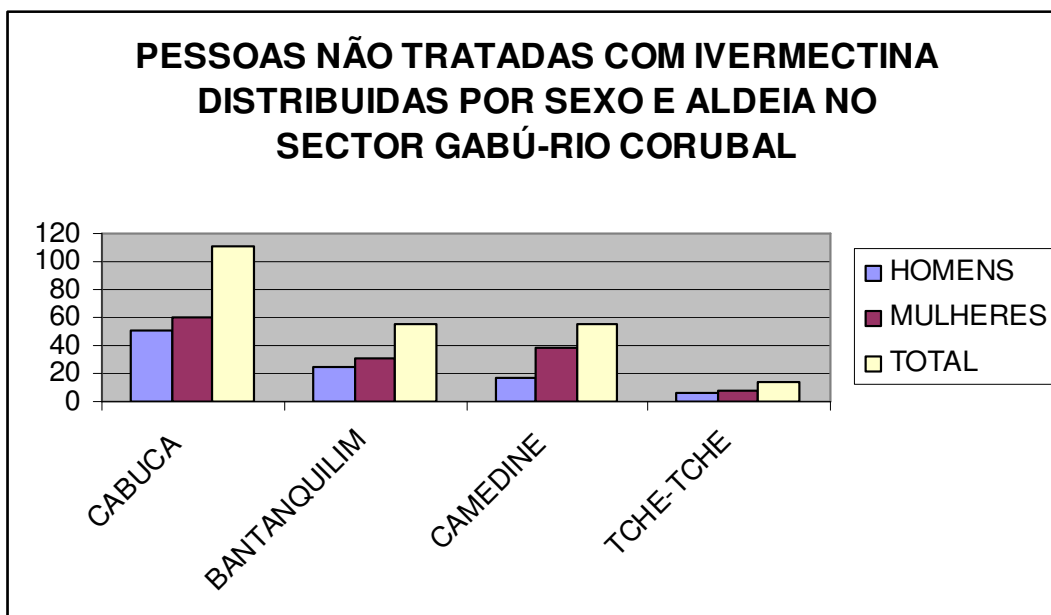
PESSOAS “NÃO TRATADAS” COM IVERMECTINA, DISTRIBUIDAS POR SEXO E ALDEIA NOS SECTORES DO SONACO E GABU

	ALDEIA	HOMENS	MULHERES	TOTAL
SONACO RIO GEBÁ	CARANTABA	20	28	48
	FULAMORY	31	54	85
	CASANUMA	36	54	90
	SINCHA-SIDE	15	22	37
TOTAL		102	158	260
GABÚ RIO CORUBAL	CABUCA	51	60	111
	BANTANQUILIM	24	31	55
	CAMEDINE	17	39	56
	TCHE-TCHE	6	8	14
TOTAL		98	138	236
TOTAL		200	296	496

Quadro 11



Quadro 12



Quadro 13

Estas pessoas foram divididas em cinco grupos etários, dos 15 aos 24 anos, dos 25 aos 34 anos, dos 35 aos 44 anos, dos 45 aos 54 anos e idade superior ou igual a 55 anos, e para cada grupo etário também se fez a separação por sexo (Taylor, 1992). A idade das pessoas, nesta região do mundo, nem sempre é real, devido a não existirem quaisquer registos de nascimento, pelo que a informação é sempre oral, de forma empírica e pouco correcta, porque as pessoas desconhecem o dia, mês e ano de nascimento. A informação era dada ou pelo próprio ou pelas pessoas da comunidade.

No quadro 14 descreve-se a distribuição por sexo e grupo etário das pessoas “tratadas” nas aldeias, no sector de Sonaco – Rio Geba. Foram examinadas clinicamente e tratadas no grupo etário dos 15 ≥ 24 anos, em Carantaba 2 homens e 2 mulheres, em Fulamory 5 homens e 8 mulheres, em Casanuma 6 homens e 8 mulheres e em Sincha-Side 1 homem e 2 mulheres. No grupo etário dos 25 ≥ 34 anos, em Carantaba 6 homens e 9 mulheres, em Fulamory 9 homens e 11 mulheres, em Casanuma 10 homens e 9 mulheres e em Sincha-Side 3 homem e 2 mulheres. No grupo etário dos 35 ≥ 44 anos, em Carantaba 8 homens e 11 mulheres, em Fulamory 11 homens e 12 mulheres, em Casanuma 21 homens e 20 mulheres e em Sincha-Side 4 homem e 7 mulheres. No grupo etário dos 45 ≥ 54 anos, em Carantaba 6 homens e 3 mulheres, em Fulamory 9 homens e 10 mulheres, em Casanuma 8 homens e 12 mulheres e em Sincha-Side 5 homem e 4 mulheres. No grupo etário mais idoso de ≥ 55 anos, em Carantaba 4 homens e 3 mulheres, em Fulamory 4 homens e 4 mulheres, em Casanuma 7 homens e 6 mulheres e em Sincha-Side 3 homens e 2 mulheres. No total foram observados e tratados em Carantaba 28 homens e 26 mulheres, em Fulamory 38 homens e 45 mulheres, em Casanuma 52 homens e 55 mulheres e em Sincha-Side 16 homem e 17 mulheres, o que prefaz o total de 277 pessoas de ambos os sexos.

DISTRIBUIÇÃO POR ALDEIA, GRUPO ETÁRIO E SEXO DAS PESSOAS
TRATADAS

SONACO – RIO GEBÁ

ALDEIAS	CARANTABA		FULAMORY		CANSANUMA		SINCHA-SIDE	
SEXO GRUPO ETÁRIO	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM
15-24	2	2	5	8	6	8	1	2
25-34	6	9	9	11	10	9	3	2
35-44	8	11	11	12	21	20	4	7
45-54	6	3	9	10	8	12	5	4
≥ 55	4	3	4	4	7	6	3	2
TOTAL	26	28	38	45	52	55	16	17

Quadro 14

No quadro 15 descreve-se a distribuição por sexo e grupo etário das pessoas “tratadas” nas aldeias do sector de Gabu-Rio Corubal. Foi feito exame clínico e tratamento no grupo etário dos 15 ≥ 24 anos em Cabuca a 8 homens e 6 mulheres, em Bantanquilim a 1 homem e 2 mulheres, em Camedine a 1 homem e 2 mulheres e em Tche-Tche apenas a 1 mulher. No grupo etário dos 25 ≥ 34 anos em Cabuca a 31 homens e 35 mulheres, em Bantanquilim a 3 homens e 12 mulheres, em Camedine a 2 homens e 13 mulheres e em Tche-Tche a 1 homem e 1 mulher. No grupo etário dos 35 ≥ 44 anos em Cabuca a 28 homens e 30 mulheres, em Bantanquilim a 3 homens e 11 mulheres, em Camedine a 3 homens e 8 mulheres e em Tche-Tche a 1 homem e 3 mulheres. No grupo etário dos 45 ≥ 54 anos em Cabuca a 10 homens e 6 mulheres, em Bantanquilim a 2 homens e 10 mulheres, em Camedine a 2 homens e 4 mulheres e em Tche-Tche a 1 homem e 1 mulher. No grupo de idade ≥ 55 anos em Cabuca a 8 homens e 5 mulheres, em Bantanquilim a 1

homem e 8 mulheres, em Camedine a 1 homem e 6 mulheres e em Tche-Tche a 4 homens e 8 mulheres, o que totaliza 274 pessoas.

Nas aldeias, quer do sector Sonaco – Rio Geba, quer nas aldeias de Gabu – Rio Corubal, os grupos etários que apresentam uma maior frequência de pessoas são grupos intermédios dos 25 aos 44 anos, para ambos os sexos.

A explicação para esta situação é que a esperança de vida nestas regiões é relativamente baixa, cerca dos 45 anos, e nos grupos etários mais baixos existia um grande fluxo emigratório quer para a cidade de Bissau, quer para o estrangeiro.

DISTRIBUIÇÃO POR ALDEIA, GRUPO ETÁRIO E SEXO DAS PESSOAS TRATADAS

GABU – RIO CORUBAL

ALDEIAS	CABUCA		BANTANQUILIM		CAMEDINE		TCHE-TCHE	
GRUPO ETÁRIO \ SEXO	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM
15-24	8	6	1	2	1	2	0	1
25-34	31	35	3	12	2	13	1	1
35-44	30	28	3	11	3	8	1	3
45-54	10	6	2	10	2	4	1	1
≥ 55	8	5	1	8	1	6	1	2
TOTAL	87	80	10	43	9	33	4	8

Quadro 15

C – Análise estatística:

O processamento dos dados foi realizado em microcomputadores programados para MS-DOS, usando programas informáticos normalizados. Para a análise final e cálculo da maioria das tabelas e gráficos, foi utilizado o programa estatístico de software SPSS-PC+. Foram usados apenas os dados referentes ao olho direito das pessoas observadas (551 pessoas “tratadas” + 496 pessoas “não tratadas”) que fizeram o exame oftalmológico completo no início, aos 3 meses e aos 12 meses. A microfilarémia foi calculada na média geométrica usando a fórmula transformada $\log(x+1)$ (Armitage, 1971, Hbeberua, 1984).

As características demográficas, os dados clínicos (sinais e sintomas da doença e variáveis de microfilarémia) e as comparações entre dois grupos de pessoas foram utilizados os testes X^2 de Pearson e Fisher.

As diferenças na microfilarémia foram testadas para o índice de significância estatística usando o teste de Wilcoxon na comparação entre os rastreios e o teste de Mann-Whitney para comparações das medianas das variáveis numéricas entre o grupo “tratado” e o grupo “não tratado”, referentes às diferentes patologias oftalmológicas.

As cinco principais lesões oculares da Oncocercose, foram definidas em três estratos: 0 - para a ausência de lesões, 1- para lesões recentes e 2 - para lesões avançadas. A significância das alterações nas lesões oculares entre os dois grupos usou-se o teste de Wilcoxon e para a comparação entre as lesões pré e post tratamento, no caso de variação numérica da classificação entre os dois grupos, usou-se o teste em U de Mann-Whitney. Todas as pessoas que apresentaram critérios de exclusão, tais como alterações clínicas ou má colaboração, não entraram na análise estatística (Armitage, 1971, Hbeberua, 1984).

Para a análise estatística as populações das aldeias foram divididas por sexo, devido à bem conhecida diferença de intensidade de infecção entre sexos e em

cinco grupos etários, e os dados foram tratados no programa informático SPSS – CM+ (Plaisier, 1990).

D – Exame médico geral:

A todas as pessoas envolvidas no estudo foi feita uma pequena história clínica, e onde era inquirida a possível existência de epilepsia pessoal e familiar e às mulheres a possível existência de gravidez, e a parturientes recentes a duração do período de lactação, pois eram situações de exclusão do grupo “tratado”.

Seguia-se um exame médico sumário, onde para cada pessoa foi determinado o seu peso, e feita a observação sumária e sistematizada do estado geral de saúde, com pesquisa de edemas, anemia, icterícia, febre, lesões faciais (para despiste de quedas com ferimentos que conduzissem a possível diagnóstico de epilepsia) e rotação completa do pescoço em todos os quadrantes, para excluir quaisquer lesões neurológicas centrais (Moreau, 1978). Foi também feito um exame dermatológico para pesquisa de oncocercomas, zonas de hipo e hiperpigmentação, prurido cutâneo e esfoliação dérmica (Prost, 1978, Schulz-Keys, 1978).

E – Biópsia cutânea e índices parasitários

A todas as pessoas do sexo masculino e feminino, com idade igual ou superior a 15 anos seleccionadas para integrarem o grupo “tratado”, foram feitas duas biópsias cutâneas nas cristas ilíacas direita e esquerda, ou no ombro ou nos membros inferiores (Fig. 4) tendo havido o cuidado dos retalhos dérmicos serem extraídos sem qualquer partícula de sangue (Prost, 1978). Foi utilizado um punção dérmico, que fazia um corte de pele uniforme, circular, e da mesma dimensão a todas as pessoas. Após trinta minutos de imersão em água destilada nas lâminas de vidro, foi feita a observação microscópica para pesquisa e identificação das microfilárias de *Onchocerca volvulus*, pela Senhora Professora Doutora Maria Amélia Grácio. O número de microfilárias do retalho cutâneo foi registado, para determinação do grau de endemicidade

da comunidade, que é expresso em CMFL (carga de microfilárias na comunidade ou micrafilarémia na comunidade), e consiste na média geométrica do número de microfilárias por retalho cutâneo no indivíduo.

Concomitantemente foram desenvolvidos estudos entomológicos pelo Senhor Professor Doutor António dos Santos Grácio, referentes à distribuição, e identificação das citoespécies do vector *Simulium damnosum*, nas referidas bacias hidrográficas.

Foram feitas publicações sobre este assunto em Portugal e no estrangeiro, com a apresentação dos respectivos resultados (Grácio, 1990, Grácio, 1991, Grácio, 1992, Grácio, 1992, Grácio, 1994, Grácio, 1994).

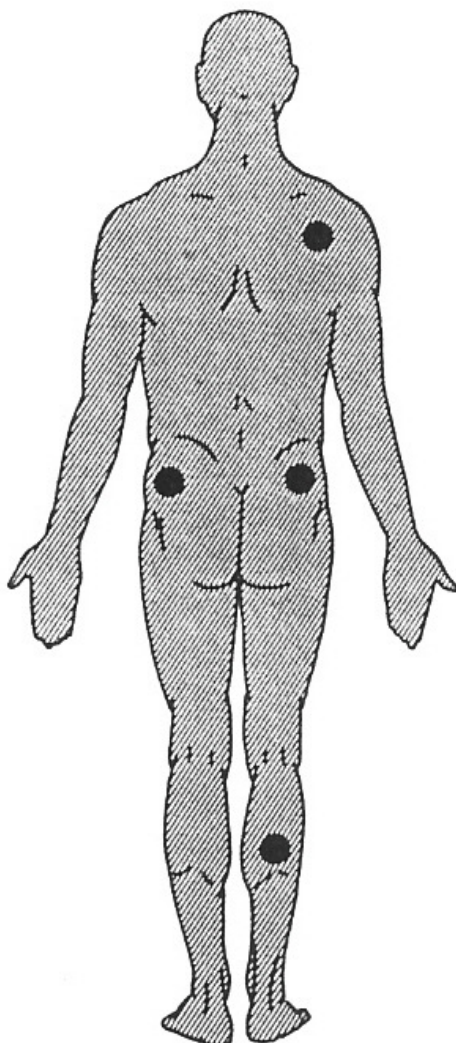


Fig. 4 – Locais normais para as biópsias cutâneas. (OMS – 1974)

F – Exame oftalmológico:

Foi realizado um exame oftalmológico detalhado e sistematizado (após o breve exame clínico), a todos os indivíduos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 15 anos. A observação oftalmológica consistiu primeiro na determinação da acuidade visual, sem qualquer correcção óptica, devido à impossibilidade da correcção das ametropias, com o apoio da escala de Sneller com logotipos em E. Depois com o apoio do biomicroscópio (lâmpada de fenda), foi feito o estudo do segmento anterior, com a observação da conjuntiva, córnea e câmara anterior em ambos os olhos (Ridley, 1945, Rolland, 1974).

De seguida a pessoa era colocada de cabeça inclinada para baixo, e apoiada nos joelhos durante cinco minutos. Voltava a ser observado, para se determinar a existência ou não de microfilárias no segmento anterior, e caso existissem, era feita a sua contagem sempre em ambos os olhos. Foi contado e registado o número de microfilárias de *Onchocerca volvulus* vivas movimentando-se na câmara anterior, assim como as vivas e mortas existentes na córnea, sendo estas últimas mais raras e de difícil observação (Diallo, 1985). Fez-se a observação e determinada a localização das queratites punctatas e queratites esclerosantes, assim como o seu grau de gravidade. Sinais de iridociclite foram também registados, tal como o seu grau de gravidade e as respectivas sequelas (Taylor, 1986). De seguida era observado o cristalino e o seu grau de opacidade, assim como determinada a tensão intra-ocular com o tonómetro de aplanção ou tonómetro de indentação.

A observação do segmento posterior, foi realizada através de oftalmoscopia directa, e quando justificável e necessário, foi efectuada a fundoscopia indirecta com “lente de goldmann – 3 espelhos”, com a pessoa sempre em midríase após instilação de mydriacil 1%, para determinação dos sinais oncocercóticos de coriorretinite, de patologia do nervo óptico ou outra patologia do fundo ocular.

Os resultados dos exames foram registados em folhas de registo individuais, standardizadas, e préviamente aferidas para a sua exequibilidade, tendo havido o cuidado de durante o estudo, de nunca se terem consultado as folhas de registo referentes ao exame oftalmológico anterior.

Este exame oftalmológico foi realizado sempre pelo mesmo médico oftalmologista, e foi repetido com a mesma sistematização, aos três e doze meses, após o exame inicial.

Após seleccionada a amostra de pessoas ao acaso para o grupo “tratado”, logo a seguir ao exame ocular fez-se a administração dos comprimidos de ivermectina numa toma única oral, de 150 µg/Kg de peso corporal. Essas pessoas não apresentavam quaisquer critérios de exclusão (préviamente definidos), e voltaram a fazer exame ocular aos três e doze meses.

Para o estudo da prevalência das cinco principais lesões oculares da oncocercose na comunidade, fez-se uma definição estandardizada das lesões desde o estadio inicial até ao avançado, referente à: queratite punctata, queratite esclerosante, iridociclite, corioretinite e nevrite óptica (Dadzie, 1990, Dadzie, 1992).

Foi feita uma definição quantitativa e qualitativa das lesões, do seguinte modo:

- Queratite punctata:
 - a) Pequena queratite punctiforme, num estadio inicial apresentando uma pequena opacidade limitada na córnea.
 - b) Queratite punctiforme avançada, que consiste numa ou em várias opacidades pequenas disseminadas pela córnea, podendo atingir a área central.
- Queratite esclerosante:
 - a) Queratite esclerosante num estadio inicial, consiste numa opacidade limitada da córnea na periferia nasal ou temporal.

- b) Queratite esclerosante avançada, consiste numa opacidade inferior semi-lunar, que pode expandir-se e cobrir a área pupilar
- Iridociclite:
 - a) Iridociclite inicial, em fase aguda ou crónica caracteriza-se olho vermelho e células inflamatórias na câmara anterior, muitas vezes associados a precipitados queráticos, mas sem sinéquias.
 - b) Iridociclite avançada, apresenta-se da mesma forma mas com sinéquias quer anteriores, quer posteriores.
- Corioretinite:
 - a) Uma corioretinite inicial, apresenta o início da atrofia do epitélio pigmentar da retina, com localização típica na área temporal à mácula.
 - b) Corioretinite avançada apresenta atrofia da coriocapilar, cicatrizes corioretinianas ou fibrose sub-retiniana associadas a atrofia do epitélio pigmentar da retina.
- Atrofia Óptica
 - a) Num estadio inicial a atrofia óptica apresenta uma ligeira palidez da papila óptica ou uma nevrite óptica aguda ou crónica.
 - b) Atrofia óptica avançada apresenta uma atrofia óptica franca pós-nevrítica, muitas vezes associada com os vasos centrais da retina, apresentando sinais de vasculite e aumento da pigmentação peripapilar.

G – Organização e distribuição do fármaco Ivermectina

A organização da distribuição e administração do fármaco às pessoas estudadas, foi feita antes do início do “trabalho no terreno” e após conferência com os consultores científicos e participantes no Projecto do Estudo da Oncocercose na República da Guiné-Bissau (Projecto CEE/DGO – “Estudo da oncocercose na Guiné-Bissau” – Responsável científico: Prof. Doutor António

José dos Santos Grácio) . Pela parte oftalmológica o Senhor Professor Doutor Luís Nuno Ferraz de Oliveira, Director do Serviço Universitário de Oftalmologia do Hospital de Egas Moniz e, na altura, também Director do Instituto de Higiene e Medicina Tropical; pela parte parasitológica a Senhora Professora Doutora Maria Amélia Grácio, Directora da Disciplina de Helminologia e Malacologia Médicas do Instituto de Higiene e Medicina Tropical e pela parte entomológica o Senhor Professor Doutor António José dos Santos Grácio, Director da Disciplina de Entomologia Médica do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa.

O protocolo do estudo foi discutido, sendo a Ivermectina administrada por via oral sob a forma de comprimidos, na dosagem de 150 µg/Kg de peso corporal, a uma amostra de pessoas escolhidas ao acaso pelo método de “um sim e um não”, após realização do exame parasitológico (Professora Doutora Maria Amélia Grácio e Professor Doutor António dos Santos Grácio) e exame médico sumário e oftalmológico (Dr. José Gil Forte), tendo os dados obtidos sido registados em “Folhas de registo individuais”.

Houve a participação voluntária de alguns membros das aldeias estudadas, nomeadamente na informação e convocação das pessoas para o rastreio, na tradução dos diversos dialectos, e na realização de trabalhos menores e indiferenciados.

As autoridades de saúde locais foram previamente informadas dos objectivos e natureza do estudo, tendo dado as devidas autorizações, e tido uma cooperação compreensiva, colaborante e atenta, facilitando o mais possível todo o trabalho junto das comunidades seleccionadas..

A Ivermectina é um fármaco microfilaricida usado no tratamento da Oncocercose humana, o que foi demonstrado em diversos estudos clínicos. É eficaz, activo e relativamente bem tolerado (Aziz, 1982 a, Dadzie, 1987, Taylor, 1988, Dadzie, 1989, Winnen, 2002).

Teve o seu primeiro registo oficial para uso humano junto das autoridades Químico-farmacêuticas estatais francesas em Outubro de 1987 (De Sole, 1989).

A sua apresentação é em comprimidos doseados a 100 mg.

Começou a ser utilizado, em ensaios clínicos, em grupos populacionais da África Ocidental, sob controlo da O.C.P. (Programa de luta contra a Oncocercose na África Ocidental), e da O.M.S. (Organização Mundial de Saúde) em 1988. Nestes estudos clínicos ficou demonstrada a sua segurança, e eficácia em tratamentos de grandes grupos populacionais, em zonas de grande endemicidade da doença, e de situação geográfica remota, onde os acessos aos cuidados de saúde eram insuficientes para o tratamento de possíveis reacções adversas (Akpala, 1993).

As zonas endémicas de oncocercose em África, devido às condições bio-ecológicas da doença, localizam-se geralmente em regiões remotas e afastadas dos principais centros urbanos, logo em locais com pouco acesso a unidades de saúde diferenciadas, e a médicos e enfermeiros, pelo que a administração de um fármaco, e nomeadamente da Ivermectina, em grandes grupos populacionais, obriga sempre à determinação das possíveis reacções adversas causadas pelo medicamento (Katabarwa, 2001).

H - Administração e dosagem do medicamento

As pessoas seleccionadas para fazer o tratamento médico, foram informadas de que não deviam fazer esforços pesados, nomeadamente as mulheres, que eram a principal força de trabalho nas aldeias, e deveriam abster-se do consumo de bebidas alcoólicas, por um período de três dias (Dadzie, 1990).

Os critérios de exclusão para o estudo relacionavam-se com a idade, sempre inferior a 15 anos, gravidez (Duombo, 1992, Chippaux, 1993), aleitamento há menos de três meses (Umazigo, 1994), icterícia (De Sole, 1989), anemia

(Gardon, 1997), doenças neurológicas nomeadamente epilepsia (Druet-Cabanac, 1996, Kaiser, 1996, Newell, 1997) ou doenças sistémicas não diagnosticadas no momento da observação.

No quadro 16 observa-se a distribuição das pessoas que fizeram tratamento com ivermectina, por sector, sexo e grupo etário. Assim, no sector Sonaco – Rio Geba, fizeram tratamento no grupo etário dos $15 \geq 24$ anos 11 homens e 9 mulheres; dos $25 \geq 34$ anos 26 homens e 31 mulheres; dos $35 \geq 44$ anos 41 homens e 45 mulheres; dos $45 \geq 54$ anos 33 homens e 41 mulheres, e de idade igual ou superior a 55 anos 21 homens e 19 mulheres. No total de 132 homens e 145 mulheres.

No sector de Gabu – Rio Corubal, fizeram tratamento no grupo etário dos $15 \geq 24$ anos 10 homens e 12 mulheres; dos $25 \geq 34$ anos 20 homens e 34 mulheres; dos $35 \geq 44$ anos 37 homens e 49 mulheres; dos $45 \geq 54$ anos 25 homens e 46 mulheres e de idade igual ou superior a 55 anos 18 homens e 23 mulheres. Totalizando 110 homens e 164 mulheres.

DISTRIBUIÇÃO POR SECTOR, SEXO E GRUPO ETÁRIO DAS PESSOAS “TRATADAS” COM IVERMECTINA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div>SECTOR - RIO</div> <div>SEXO</div> </div>	SONACO - GEBE		GABU - CORUBAL	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
$15 \geq 24$	11	9	10	12
$25 \geq 34$	26	31	20	34
$35 \geq 44$	41	45	37	49
$45 \geq 54$	33	41	25	46
≥ 55	21	19	18	23
TOTAL	132	145	110	164

Quadro 16

O quadro 17 e quadro 18, mostram a cobertura do tratamento das pessoas do grupo “tratado” nas comunidades estudadas, a qual foi relativamente uniforme e variou entre os 42,85% e os 54,31% nas oito aldeias.

Tendo sido tratadas em Carantaba 54 pessoas (51,92%), Fulamory 83 pessoas (53,20%), em Cansanuma 107 pessoas (54,31%), em Sincha-Side 33 pessoas (46,47%), em Cabuca 167 pessoas (53,52%), em Bantanquilim 53 pessoas (54,08%), em Camedine 42 pessoas (51,85%) e em Tche-Tche 12 pessoas (42,85%)

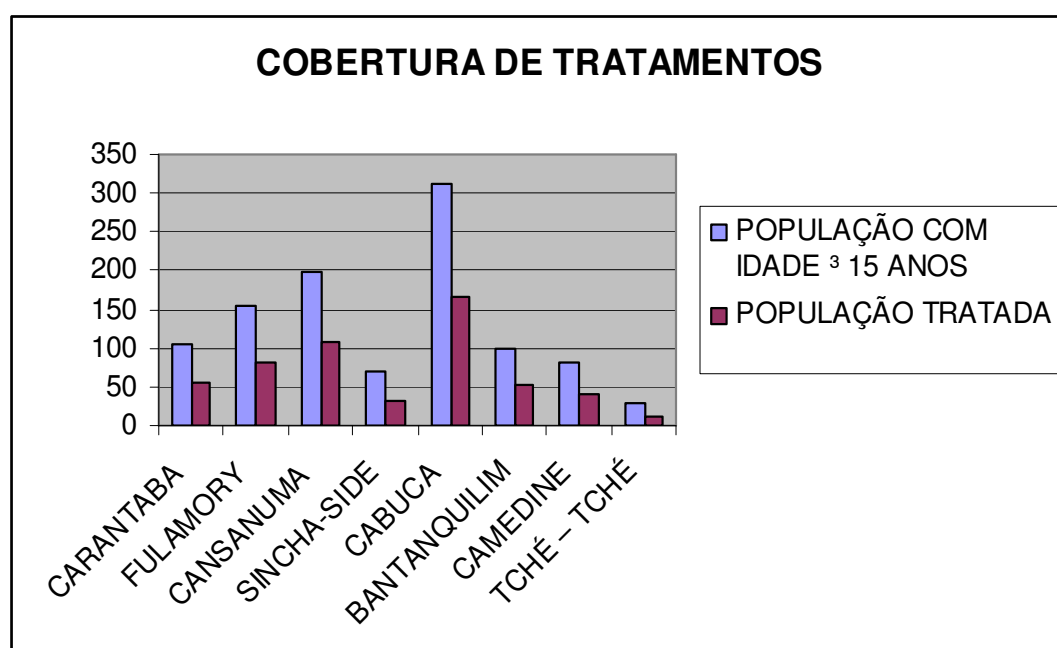
A mais baixa cobertura foi em Tché-Tché com 42,85%, aldeia mais pequena e com menor número de habitantes sendo estes mais jovens, e estando algumas mulheres grávidas ou em período de lactação. A cobertura foi maior em Cansanuma, com 54,31%, onde a população foi participativa e colaborante. De realçar também Cabuca, com uma cobertura de 53,52%, onde houve uma adesão e participação muito intensa, apesar de ser uma aldeia dispersa, e com muitos pescadores e agricultores, especialmente ligados à produção de mel, que são os dois grupos profissionais de homens, que estão frequentemente ausentes (Schwartz, 1998). No entanto, houve muito entusiasmo e motivação, devido ao trabalho desenvolvido meses antes, nesta aldeia por uma equipa médico-cirúrgica em missão do Serviço Universitário de Oftalmologia do Hospital de Egas Moniz.

Em Sincha-Side, com cobertura de 46,47% e em Camedine, com 51,85% a população é mais jovem, havendo também bastantes mulheres grávidas ou em período recente de lactação.

COBERTURA DE TRATAMENTOS

ALDEIA	POPULAÇÃO COM IDADE ≥ 15 ANOS	POPULAÇÃO TRATADA	
		Nº	%
CARANTABA	104	54	51,92
FULAMORY	156	83	53,20
CANSANUMA	197	107	54,31
SINCHA-SIDE	71	33	46,47
CABUCA	312	167	53,52
BANTANQUILIM	98	53	54,08
CAMEDINE	81	42	51,85
TCHÉ – TCHÉ	28	12	42,85
TOTAL	1047	551	52,62

Quadro 17



Quadro 18

A todas as pessoas foi determinado o peso, tendo o número de comprimidos e a dosagem sido registadas, pelo que foi possível calcular de forma exacta a dose de fármaco que cada uma fez.

A cada pessoa foi feita a administração oral de Ivermectina na dosagem de 150 µg/Kg de peso corporal (Aziz, 1982 a, Dadzie, 1989, Dadzie, 1991).

No quadro 19, pode observar-se o peso médio das pessoas e a dosagem feita. Assim 2 pessoas tinham peso inferior a 24 Kg tendo feito a terapêutica 360 mg, 17 pessoas tinham peso de 25 Kg e fizeram terapêutica de 375 mg, 60 pessoas tinham peso de 30 Kg e fizeram terapêutica de 450 mg, , 63 pessoas tinham peso de 35 Kg e fizeram terapêutica de 525 mg, 89 pessoas tinham peso de 40 Kg e fizeram terapêutica de 600 mg, 103 pessoas tinham peso de 45 Kg e fizeram terapêutica de 675 mg, 108 pessoas tinham peso de 50 Kg e fizeram terapêutica de 750 mg, 56 pessoas tinham peso de 55 Kg e fizeram terapêutica de 825mg, 45 pessoas tinham peso de 60 Kg e fizeram terapêutica de 900 mg e 8 pessoas tinham peso superior a 60 Kg e fizeram terapêutica de 915 mg.

PESO MÉDIO DAS PESSOAS EM QUILOGRAMAS E A DOSAGEM DA IVERMECTINA EM MICROGRAMAS

Nº de pessoas	Peso médio Kg	Ivermectin	
		µg	mg
2	< 24	3600	360
17	25	3750	375
60	30	4500	450
63	35	5250	525
89	40	6000	600
103	45	6750	675
108	50	7500	750
56	55	8250	825
45	60	9000	900
8	> 61	9150	915

Quadro 19

Observa-se que a dosagem mais frequente foi entre os 675 mg e os 750 mg, que representa a toma por pessoa de seis comprimidos e meio a sete comprimidos e meio, tendo havido 20 pessoas a tomar quatro comprimidos e 45 pessoas a tomar nove comprimidos e oito pessoas tomaram nove comprimidos e meio.

I – Reacções adversas - monitorização

Após a toma da Ivermectina, foi feita a monitorização das pessoas após quatro dias, com a realização de forma sistematizada de um pequeno interrogatório, e preenchimento de um questionário de saúde, e quando necessário, foi feita observação clínica e oftalmológica sumárias. As pessoas responderam e colaboraram de forma voluntariosa, mas com alguma dificuldade de expressão, devido a diferenças culturais e linguísticas.

As pessoas foram aconselhadas a ficar nas suas casas e a não irem à pesca ou trabalhar na agricultura, caso sentissem tonturas, enjoo, vómitos ou “falta de forças” (hipotensão ortostática). Os sintomas foram sempre referidos e exprimidos de forma voluntária e colaborante, muitas vezes por linguagem gestual e expressão corporal.

5 – OS RESULTADOS

5 . A - Quantificação das reacções adversas provocadas pelo fármaco.

De forma a clarificar a gravidade dos vários tipos de reacções adversas, estabeleceu-se um sistema de quantificação descritivo, como especificado no quadro 20. Quatro graus de reacções foram definidos: ausência, suaves, moderadas e graves. A graduação das reacções, foi baseada nos sintomas, e na incapacidade funcional referida pela pessoa, de forma cooperante e voluntária, no momento do exame médico, ao quarto dia após a toma dos

comprimidos de ivermectina (Chippaux, 1996). Assim as reacções suaves envolviam sintomas, mas não incapacidade, as moderadas com sintomas e incapacidade parcial e as graves com sintomas e incapacidade funcional (De Sole, 1989, Whitworth, 1991).

SINTOMAS CLÍNICOS E QUANTIFICAÇÃO DAS REACÇÕES ADVERSAS

REACÇÕES SINTOMA	SUAVE	MODERADO	GRAVE
Prurido.	<ul style="list-style-type: none"> Sem marcas de arranhões. 	<ul style="list-style-type: none"> Marcas de arranhões recentes e pequenas escoriações. Insónia ligeira. Capacidade de actividade mas ligeiramente reduzida. 	<ul style="list-style-type: none"> Vários arranhões. Prostração. Insónia com abandono da cama.
Dores articulares, musculares, genitais e torácicas.	<ul style="list-style-type: none"> Pequeno desconforto. Marcha quase normal. 	<ul style="list-style-type: none"> Dificuldade de movimentação e coxear. 	<ul style="list-style-type: none"> Marchar com dificuldade.
Cefaleias.	<ul style="list-style-type: none"> Pequeno desconforto. 	<ul style="list-style-type: none"> Dor. Cabeça ligeiramente pendente. 	<ul style="list-style-type: none"> Dor forte. Inquietações.
Dores nos membros.	<ul style="list-style-type: none"> Apenas parte do membro. Dor suave. 	<ul style="list-style-type: none"> Dor envolvendo todo o membro. 	<ul style="list-style-type: none"> Dor envolvendo um ou mais membros com envolvimento das partes adjacentes.

Quadro 20

As excepções foram:

- A febre, cuja definição se fez entre moderada até 39º C, e grave quando superior a 40º celsius de temperatura axilar.

- b) O prurido cutâneo foi definido em suave, quando atingia menos de $\frac{1}{3}$ da superfície corporal, e as queixas eram ligeiras, moderado, quando era superior, e as queixas mais acentuadas, e grave, quando atingia quase toda a superfície corporal, com coceira intensa e mal estar.

Nas oito aldeias foram observadas clinicamente e tratadas 551 pessoas de ambos os sexos, tendo apresentado reacções adversas ao tratamento 96 pessoas, isto é, uma incidência de 17,42%. Algumas pessoas apresentaram mais de uma reacção adversa. As reacções adversas mais frequentes foram as dolorosas, seguidas das cutâneas, da hipotensão ortostática, e da febre. A maior proporção das reacções foi classificada de suave em 38 casos, isto é, uma incidência de 6,89%, como descrito no quadro 21.

Nenhuma reacção adversa ocorreu no dia do tratamento, mas a maioria de ocorrências foi referida como aparecendo durante o dia imediato ao tratamento apresentando maior intensidade e duração, decrescendo suavemente até ao terceiro dia, tendo a hipotensão ortostática e dispneia permanecido, nalgumas pessoas nesse período de tempo.

Os tipos de reacções adversas com apresentação comum foram agrupadas do seguinte modo:

- Dolorosas : cefaleias, articulares, musculares e generalizadas.
- Genitais: dores e edema.
- Febre: febre e arrepio.
- Edemas: membros, face e outras localizações.
- Cutâneas: prurido e “rash”.
- Oculares: dor, olho vermelho e epífora.
- Hipotensão: hipotensão postural ou ortostática.
- Dispneia: asma, edema da laringe.
- Outras: anorexia, náusea, vômito, enjoo e insónia.

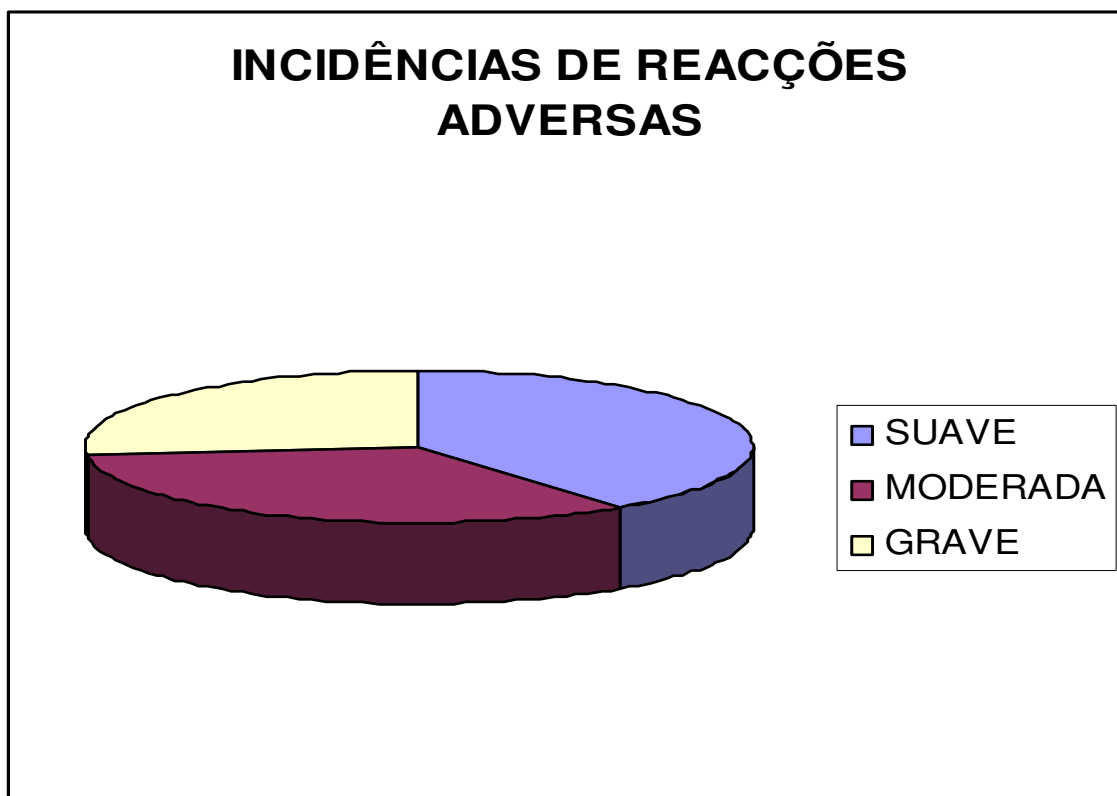
No quadro 21 e quadro 22 descreve-se que a incidência de reacções adversas tem uma maior frequência nas dolorosas com 24 pessoas, das quais 11

apresentaram queixas suaves, 10 moderadas e 3 graves; as reacções cutâneas apareceram em 19 pessoas das quais 10 na forma suave e 9 moderada; 17 pessoas tiveram hipotensão ortostática, das quais 3 de forma suave, 4 moderada e 10 grave; o enjoo afectou 11 pessoas, das quais 3 de forma ligeira, 2 moderada e 6 grave; a febre também apareceu em 11 pessoas, das quais 3 de forma suave, 3 moderada e 5 grave; 6 pessoas tiveram queixas de dispneia, sendo 2 suave, 1 moderada e 2 grave; dores genitais afectaram 4 pessoas, 2 de forma suave e 2 moderada; e os edemas apenas apareceram em 3 pessoas, sendo em 2 de forma suave e 1 de forma moderada. Assim as reacções adversas mais frequentes foram as dolorosas, cutâneas, ortostáticas, enjoo e febre.

INCIDÊNCIA DE REACÇÕES ADVERSAS

TIPO DE REACÇÃO	SUAVE	MODERADA	GRAVE	TOTAL
DOLOROSAS	11	10	3	24
ENJOO	3	2	6	11
CUTÂNEAS	10	9	0	19
FEBRE	3	3	5	11
EDEMAS	2	1	0	3
HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA	3	4	10	17
GENITAIS	2	2	0	4
OCULARES	1	0	0	0
DISPNEIA	2	1	2	6
TOTAL	38	32	26	96
%	(6.89)	(5.80)	(4.71)	(17.42)

Quadro 21



Quadro 22

As reacções adversas graves afectaram 26 pessoas como se descreve no quadro 23. A reacção adversa grave mais frequente, foi a hipotensão ortostática, que foi diagnosticada em 10 pessoas, representando 1,81% das pessoas que fizeram tratamento. A estas pessoas foi administrada por via oral um comprimido de 200 mg de hidrocortizona e todas elas tinham a particularidade de ter altas cargas de microfilarémia.

Enjoo, foi referido por seis pessoas que representavam 1,08% das pessoas tratadas. Cinco apresentavam febre elevada (0,90%), que foi tratada com paracetamol e cloroquina. Duas pessoas (0,36%) tiveram queixas de dispneia grave, que foi tratada com hidrocortizona, e três pessoas (0,54%) referiram queixas de dores fortes, tendo sido medicadas com paracetamol, tendo referido melhoras rápidas.

INCIDÊNCIA DE REACÇÕES ADVERSAS GRAVES

REACÇÕES ADVERSAS GRAVES		HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA		ENJOO		FEBRE		DISPNEIA GRAVE		DORES FORTES	
ALDEIA	Nº DE TRATADOS	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
CARANTABA	54	1		1		-		-		-	
FULAMORY	83	2		-		1		1		-	
CANSADUNA	107	2		2		1		-		1	
SINCHASIDE	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CABUCA	167	3		2		2		1		2	
BAZANQUILI M	53	1		-		-		-		-	
CAMEDINE	42	1		1		1		-		-	
TCHE-CHE	12	-		-		-		-		-	
	551	10	1,81	6	1,08	5	0,90	2	0,36	3	0,54

Quadro 23

Foi possível fazer uma relação entre a dose de fármaco tomado, e as reacções adversas, tendo havido uma boa relação estatisticamente significativa entre a prevalência de todas as reacções suaves, e a dose de Ivermectina ($p < 0.01$), mas essa relação não existe para as reacções moderadas ($p = 0.84$), nem para as reacções graves ($p = 0.63$), como se descreve no quadro 24, estando a percentagem em parentesis.

**PREVALÊNCIA DE REACÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS COM A
DOSAGEM DE IVERMECTIN**

DOSAGEM DE IVERMECTIN	NÚMERO DE PESSOAS	REACÇÕES ADVERSAS			
		AUSÊNCIA	SUAVES	MODERADAS	GRAVES
375	19	19 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
450	60	60 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
525	63	63 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
600	89	88 (98.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
675	103	89 (86.4)	8 (7.8)	5 (4.8)	1 (0.9)
750	108	79 (73.1)	14 (13.4)	9 (8.3)	6 (5.2)
825	56	32 (57.1)	8 (14.3)	8 (14.3)	8 (14.3)
900	45	23 (51.1)	7 (15.6)	7 (15.6)	8 (17.7)
915	8	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)
TOTAL	551	455 (82.5)	38 (6.9)	32 (5.8)	26 (4.8)

Quadro 24

5 . B – Microfilárias – sua distribuição média e alterações quantitativas no segmento anterior do olho, antes e após o tratamento farmacológico com ivermectina.

A todas as pessoas das 8 aldeias estudadas, quer do grupo “tratado”, quer do grupo “não tratado”, foi realizado o mesmo exame oftalmológico sistematizado, que incluía o estudo do segmento anterior do olho, através do biomicroscópio com a ampliação de x16, tendo todas estado previamente sentadas em repouso e com a cabeça inclinada para baixo durante cerca de 5 minutos e o mais próximo dos joelhos possível, no início, aos 3 meses e aos 12 meses.

Com este exame, determinou-se a microfilarémia na córnea, e na câmara anterior. Na córnea, fez-se a contagem e registo das microfilárias mortas e vivas, enquanto na câmara anterior apenas se contaram as vivas e circulantes, devido à dificuldade de observação das mortas.

No grupo de pessoas “tratado” com ivermectina, como se descreve no quadro 25, aos três meses, registou-se uma estabilização nas pessoas que apresentavam contagem de 0-3 microfilárias, havendo apenas o agravamento em uma pessoa, nos outros grupos, verificou-se uma melhoria acentuada, com valores de microfilarémia regredindo substancialmente, como nos grupos 4-6 com uma melhoria de 93,6 %, de 7-9 de 85,1 %, de 10-12 de 79,5 % e finalmente o grupo com microfilarémia de ≥ 13 de 76,2 %.

Aos 12 meses, a microfilarémia na camara anterior do olho, voltou a aumentar na generalidade em todas as classes em relação ao início. No grupo que apresentava microfilarémia no início de 0-3, houve um agravamento de 9,6 %, no grupo de 4-6 de 10,7 %, no grupo de 7-9 de 6,3 %, de 10-12 de 11,7 %. Neste período de 9 meses, entre o exame intermédio dos 3 meses e o exame final dos 12 meses, todos os grupos pioraram.

Na generalidade das classes, as que apresentavam valores iniciais mais elevados, foram igualmente as que aumentaram a carga de microfilarémia

neste período de tempo, tendo os grupos de 10-12 e ≥ 13 , tido um agravamento voltando a ter os valores mais elevados (Whitworth, 1992).

DISTRIBUIÇÃO DA MÉDIA DE MICROFILÁRIAS NA CÂMARA ANTERIOR DO
OLHO EM 551 PESSOAS, AOS 3 MESES E 12 MESES APÓS
“TRATAMENTO” COM IVERMECTINA E A SUA PERCENTAGEM ANTES DO
TRATAMENTO

MFAC	Número de pessoas	MFAC – 3 MESES POST-TRATAMENTO					MFAC – 12 MESES POST-TRATAMENTO				
		0 -	4 -	7-	10 -	13 -	0 -	4 -	7-	10 -	13 -
0 – 3	355	354 (99.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	321 (90.4)	21 (5.9)	10 (2.8)	3 (0.9)	0 (0.0)
4 – 6	94	88 (93.6)	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	60 (63.8)	24 (25.5)	6 (6.4)	4 (4.3)	0 (0.0)
7 – 9	47	31 (65.9)	9 (19.2)	6 (12.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	14 (29.8)	18 (38.3)	12 (25.6)	2 (4.2)	1 (2.1)
10 – 12	34	12 (35.4)	7 (20.6)	8 (23.5)	6 (17.6)	1 (2.9)	6 (17.6)	5 (14.7)	10 (29.5)	9 (26.5)	4 (11.7)
≥ 13	21	2 (9.9)	4 (19.0)	4 (19.0)	6 (28.3)	5 (23.8)	0 (0.0)	1 (4.7)	3 (14.3)	6 (28.5)	11 (52.8)
TOTAL	551	487 (88.3)	24 (4.3)	20 (3.6)	14 (2.5)	6 (1.1)	401 (72.7)	69 (12.5)	41 (7.5)	24 (4.3)	16 (3.0)

Quadro 25

O quadro 26, mostra a distribuição da microfilarémia na câmara anterior do olho, no grupo de pessoas que não fizeram tratamento com ivermectina. Neste grupo, praticamente não se verificou qualquer alteração significativa da parasitose ocular aos três, e aos doze meses, mantendo a doença a sua evolução natural.

DISTRIBUIÇÃO DA MÉDIA DE MICROFILÁRIAS NA CÂMARA ANTERIOR DO OLHO EM 496 PESSOAS, QUE “NÃO FIZERAM TRATAMENTO” NA OBSERVAÇÃO AOS 3 MESES E 12 MESES E A SUA PERCENTAGEM NA OBSERVAÇÃO INICIAL.

MFAC	Número de pessoas	MFAC – 3 MESES					MFAC – 12 MESES				
		0 -	4 -	7-	10 -	13 -	0 -	4 -	7-	10 -	13 -
0 – 3	290	281 (96.8)	7 (2.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	276 (95.2)	10 (3.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
4 – 6	102	1 (0.9)	96 (94.3)	3 (2.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	97 (95.3)	3 (2.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
7 – 9	46	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (93.5)	2 (4.3)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (93.5)	2 (4.3)	1 (2.2)
10 – 12	42	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	38 (90.6)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	37 (88.0)	4 (9.6)
≥ 13	16	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100.0)
TOTAL	496	290 (58.1)	103 (20.4)	50 (10.1)	42 (8.0)	19 (3.4)	276 (55.7)	107 (21.6)	49 (9.8)	42 (8.5)	22 (4.4)

QUADRO 26

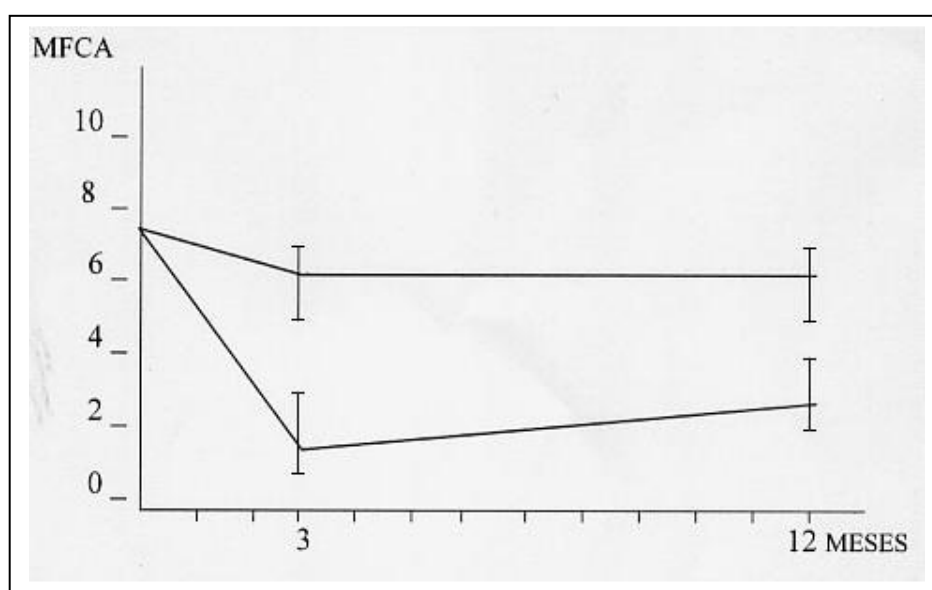
O estudo estatístico da média geométrica da microfilarémia, é descrito no quadro 27, que mostra a tendência da intensidade da infecção ocular oncocercótica, expressa na “média geométrica da microfilarémia” (MFCA) na

câmara anterior do olho nas pessoas “tratadas”, e não “tratadas”. No grupo de pessoas que fizeram tratamento com ivermectina, a média de microfilarémia baixou para níveis muito baixos aos três meses, no entanto entre os três e os doze meses registou-se um aumento da contagem das microfilárias. No grupo “não tratado” não se registaram grandes alterações quer aos três, quer aos doze meses.

O quadro 28, mostra a tendência registada nos dois grupos relativamente à contagem das microfilárias mortas (MFMC), que se encontravam na córnea aos três, e aos doze meses, em ambos os grupos, observando-se que no grupo “tratado” houve uma baixa aos três meses, e um ligeiro aumento aos doze meses, enquanto no grupo “não tratado” não se registaram grandes alterações aos três e aos doze meses.

Em relação à contagem do número de microfilárias vivas (MFVC) circulando na córnea observou-se como demonstra o quadro 29, que houve uma melhoria no grupo “tratado” e uma estabilização no grupo “não tratado”.

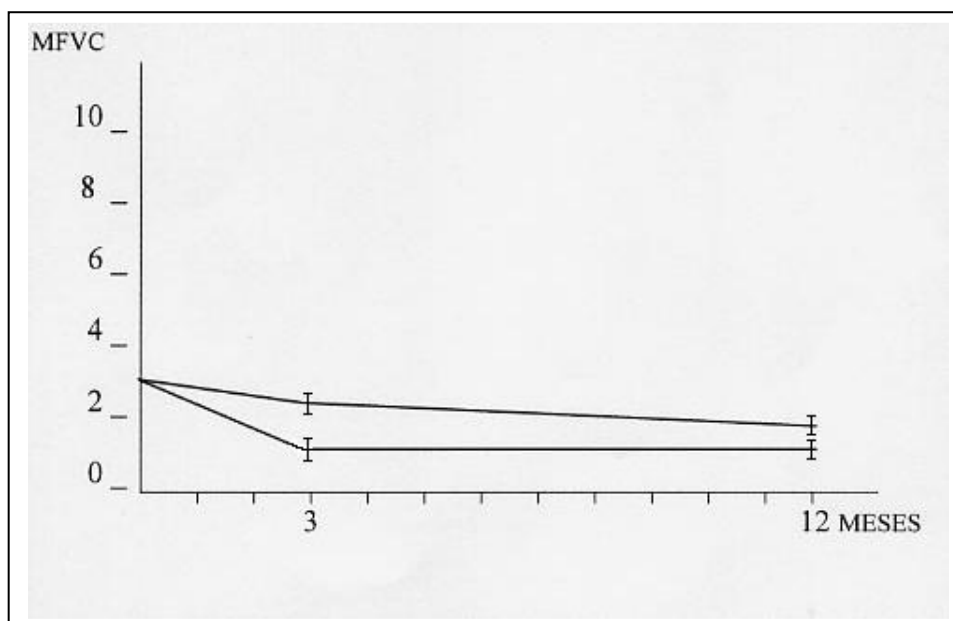
Alterações na média geométrica da microfilarémia na câmara anterior do olho nos grupos “tratado” e “não tratado” com ivermectina
(As linhas verticais representam o intervalo de confiança de 95%)



Quadro 27

Alterações na média geométrica das microfilárias mortas na córnea nos grupos “tratado” e “não tratado” com ivermectina

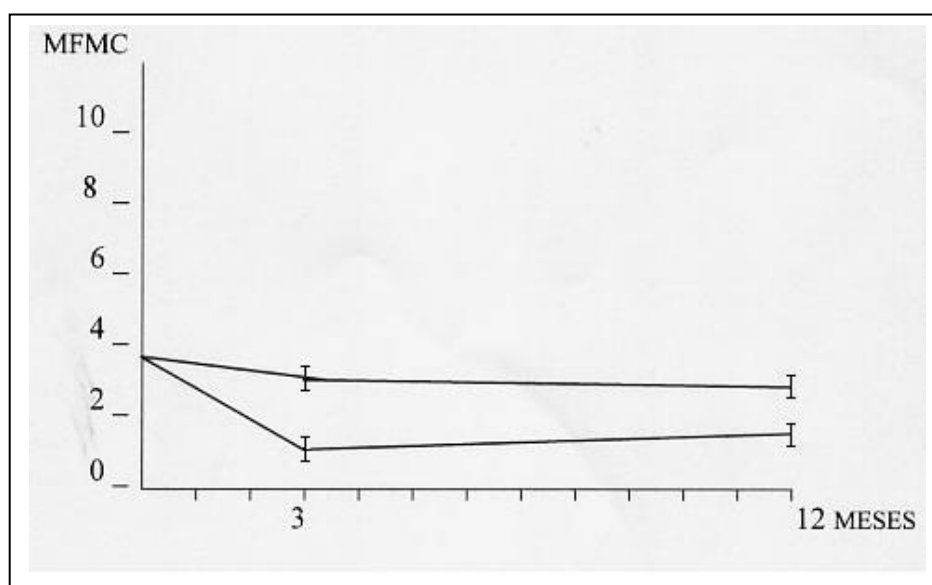
(As linhas verticais representam o intervalo de confiança de 95%)



Quadro 28

Alterações na média geométrica das microfilárias vivas na córnea nos grupos “tratado” e “não tratado” com ivermectina

(As linhas verticais representam o intervalo de confiança de 95%)



Quadro 29

Os três índices estudados – MFCA, MFMC e MFVC – foram estatisticamente significativos ($p < 0.01$ para cada índice) para o grupo “tratado”, enquanto para o grupo “não tratado” não houve qualquer alteração estatisticamente significativa.

5 . C - ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NOS DOENTES APRESENTANDO ONCOCERCOSE OCULAR, AOS TRÊS E DOZE MESES APÓS O TRATAMENTO COM IVERMECTINA

Diversos estudos clínicos mostraram que a ivermectina é um eficaz microfilaricida, provocando poucas reacções adversas, fácil de administrar, com uma dose oral única, e adequada para tratamento de grandes grupos populacionais (Aziz, 1982, Couland, 1983, Couland, 1984, Awadzi, 1985, Greene, 1985, Lariviere, 1985, Awadzi, 1986, Diallo, 1986, White, 1987, Awadzi, 1986, Diallo, 1986, White, 1987, Taylor, 1988, Awadzi, 1989). Estudos de investigação oftalmológica, realizados em países africanos onde a oncocercose é endémica, mostraram que o fármaco é seguro, eficaz e não apresenta toxicidade para o olho. Esses estudos foram realizados em grandes e pequenas amostras populacionais e abrangeram nalguns casos doentes com elevada microfilarémia ocular (Thylefors, 1980, Taylor, 1986, Dadzie, 1987, Newland, 1988, Whitworth, 1988, Dadzie, 1989, Taylor, 1990, Winnen, 2002).

Desde o início do uso da ivermectina, tem havido necessidade de realizar cada vez mais estudos comunitários oftalmológicos, com envolvimento das populações das áreas afectadas pela doença (De Sole, 1989, Remme, 1989, Amazigo, 2002 a).

O objectivo tem sido confirmar os resultados clínicos oftalmológicos, de modo a testar a eficácia e segurança do fármaco em populações devidamente

seleccionadas, para que cada vez mais se possa alargar o tratamento a grandes grupos populacionais, sobretudo em áreas remotas e distantes do continente africano, longe de centros prestadores de cuidados de saúde. Também tem sido necessário estudar a eficácia do fármaco, em tratamentos repetidos, quer individualmente, quer junto de grupos populacionais de modo a prevenir a morbilidade ocular e a cegueira (Aziz, 1982, Aziz, 1982 a, Aziz, 1986, Taylor, 1989, Whitworth, 1991, Tsalikis, 1993).

O quadro 30 e o quadro 31, mostram as alterações respeitantes às lesões oncocercóticas dos segmentos anterior e posterior do olho. A classificação da presença e gravidade de cada lesão, é feita relacionando a classificação pré tratamento no mesmo olho de cada doente, de forma a permitir o estudo da variação das alterações patológicas. Os resultados dos grupos “tratado” e “não tratado” são apresentados separadamente, para permitir a comparação das alterações nos dois grupos, e prever o possível impacto do tratamento com ivermectina nas lesões oculares.

Foi determinada a prevalência de doença ocular no grupo de pessoas “tratado” com ivermectina, que fizeram exame oftalmológico inicial e tratamento, e aos três meses e doze meses (Anderson, 1976).

Nas lesões afectando do segmento anterior do olho, a queratite punctata no início afectava 85 pessoas, aos 3 meses 70 pessoas e aos 12 meses 76 pessoas; a queratite esclerosante no início afectava 61 pessoas, aos 3 meses 46 pessoas e aos 12 meses 59 pessoas, e a iridociclite afectava 53 pessoas no início, 31 pessoas aos 3 meses, e 38 pessoas aos 12 meses. Aos três meses houve uma baixa de prevalência das três patologias oculares, no entanto aos doze meses registou-se um aumento, mas inferior ao observado inicialmente.

Quanto às doenças oculares do segmento posterior, a corioretinite observou-se em 14 doentes e manteve-se ao longo do ano, e a atrofia óptica desenvolveu-se em mais duas pessoas do que no início, agravando-se ao longo do ano a prevalência de doença do segmento posterior, devido a estes dois novos casos.

PREVALÊNCIA DE DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS NO GRUPO DE
PESSOAS “TRATADAS” NO DIA DO TRATAMENTO, AOS 3 MESES E AOS
12 MESES

DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS	INICIO DO TRATAMENTO		3 MESES		12 MESES	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
QUERATITE PUNCTATA	85	15.42	70	12.70	76	13.79
QUERATITE ESCLEROSANTE	61	11.07	46	8.34	59	10.70
IRIDOCICLITE	53	9.61	31	5.62	38	6.89
CORIORETINITE	14	2.54	14	2.54	14	2.54
ATROFIA ÓPTICA	21	3.81	21	3.81	23	4.17

QUADRO 30

A prevalência de doença ocular no grupo de pessoas “não tratado” com ivermectina, na primeira observação oftalmológica e tratamento, aos 3 meses e aos 12 meses, mostrou o agravamento natural da evolução da doença, como se descreve no quadro 31.

A queratite punctata foi diagnosticada em 79 pessoas no início e aos 3 meses em 88 pessoas e aos 12 meses em 95 pessoas; a queratite esclerosante, no início afectava 65 pessoas, aos 3 meses 79 pessoas e aos 12 meses 81 pessoas; a iridociclite afectava 59 pessoas no início, 61 pessoas aos 3 meses e 65 pessoas aos 12 meses; a corioretinite afectou sempre as mesmas 12 pessoas ao longo do ano e a atrofia óptica desenvolveu-se em mais 1 pessoa, no mesmo período de tempo.

Houve um aumento da prevalência da patologia do segmento anterior na segunda e terceira observações – queratite punctata, queratite esclerosante e

iridociclite – mas na patologia do segmento posterior – corioretinite -, não houve alteração entre a primeira e última observação clínica oftalmológica, havendo no entanto agravamento na atrofia óptica, devido ao seu desenvolvimento numa pessoa.

PREVALÊNCIA DE DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS NO GRUPO DE
PESSOAS “NÃO TRATADO”, NA PRIMEIRA OBSERVAÇÃO, AOS 3 MESES
E AOS 12 MESES

DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS	PRIMEIRA OBSERVAÇÃO		3 MESES		12 MESES	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
QUERATITE PUNCTATA	79	15.92	88	17.74	95	19.15
QUERATITE ESCLEROSANTE	65	13.10	79	15.92	81	16.33
IRIDOCICLITE	59	11.89	61	12.29	65	13.10
CORIORETINITE	12	2.41	12	2.41	12	2.41
ATROFIA ÓPTICA	17	3.42	17	3.42	18	3.62

Quadro 31

Comparando a observação oftalmológica individual das lesões oncocercóticas oculares, no grupo de pessoas “não tratadas” com o grupo das pessoas “tratadas”, quadro 32 e quadro 33, observa-se que existem alterações, que nalgumas patologias são estatisticamente significativas.

LESÕES ONCOCERCÓTICAS DO SEGMENTO ANTERIOR DO OLHO, NO GRUPO DE PESSOAS SEM TRATAMENTO E NO GRUPO DE PESSOAS TRATADAS COM IVERMECTINA APÓS TRÊS MESES E DOZE MESES E A SUA REACÇÃO COM CLASSIFICAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

TIPO DE LESÃO	LESÃO PRÉ TRATAMENTO	GRUPO NÃO TRATADO			GRUPO TRATADO			ÍNDICE DE SIGNIFICÂNCIA
		AUSENTE	RECENTE	AVANÇADA	AUSENTE	RECENTE	AVANÇADA	
		AOS 3 MESES						
QUERATITE PUNCTATA	AUSENTE	402	11	4	456	10	0	a) p= 0.21
	RECENTE	6	38	12	23	28	4	b) p<0.01
	AVANÇADA	0	10	13	2	8	20	c) p<0.01
QUERATITE ESCLEROSANTE	AUSENTE	416	10	9	483	7	0	a) p= 0.12
	RECENTE	5	24	8	22	19	2	b) p<0.02
	AVANÇADA	0	4	24	0	4	14	c) p<0.05
IRIDOCICLITE	AUSENTE	432	4	1	496	2	0	a) p= 0.32
	RECENTE	3	24	9	22	11	2	b) p<0.01
	AVANÇADA	0	7	16	2	2	14	c) p<0.01

Quadro 32

TIPO DE LESÃO	LESÃO PRÉ TRATAMENTO	GRUPO NÃO TRATADO			GRUPO TRATADO			ÍNDICE DE SIGNIFICÂNCIA
		AUSENTE	RECENTE	AVANÇADA	AUSENTE	RECENTE	AVANÇADA	
		AOS 12 MESES						
QUERATITE PUNCTATA	AUSENTE	397	12	8	447	16	3	a) p= 0.19
	RECENTE	4	31	21	20	29	6	b) p<0.05
	AVANÇADA	0	11	12	8	10	12	c) p<0.01
QUERATITE ESCLEROSANTE	AUSENTE	410	16	9	476	12	2	a) p= 0.08
	RECENTE	5	20	12	16	25	2	b) p<0.01
	AVANÇADA	0	2	22	0	2	16	c) p<0.05
IRIDOCICLITE	AUSENTE	430	5	2	494	3	1	a) p= 0.09
	RECENTE	1	20	15	18	14	3	b) p<0.01
	AVANÇADA	0	4	19	1	4	13	c) p<0.01

Quadro 33

No grupo “não tratado”, aos 3 meses e aos 12 meses, as pessoas com diagnóstico de queratite punctata, registaram um agravamento nas três classes estudadas (ausente, recente e avançada) em relação ao primeiro exame. No grupo “tratado” a situação foi diferente, observando-se uma melhoria.

No exame oftalmológico inicial, 417 pessoas não apresentavam alterações de queratite punctata, no entanto aos três meses, apenas 402 não tinham lesões, enquanto 11 apresentavam lesões recentes e 4 avançadas. A 55 pessoas foi diagnosticada queratite punctata com lesões recentes no início, no entanto 12 pessoas agravaram e 6 pessoas melhoraram. 23 pessoas apresentavam no início lesões avançadas, no entanto 10 pessoas melhoraram e 13 pessoas mantiveram a gravidade da lesão.

Aos doze meses, 397 pessoas não apresentavam quaisquer lesões de queratite punctata, no entanto 12 pessoas apresentavam uma situação recente, e 8 pessoas lesões avançadas; 31 pessoas mantiveram uma forma recente da doença, mas 21 pessoas agravaram, e 4 pessoas curaram; e 12 pessoas mantiveram uma forma avançada, e 11 pessoas melhoraram.

No grupo de pessoas “tratado”, 466 pessoas não apresentavam quaisquer lesões de queratite punctata no início, mas aos 3 meses apenas 456 pessoas se mantinham sem alterações corneanas, enquanto 10 pessoas desenvolveram alterações recentes; das 55 pessoas que no início tinham alterações recentes, 23 pessoas curaram e apenas 4 pessoas pioraram; e das 30 pessoas que apresentavam uma forma avançada, 20 pessoas mantiveram, 8 pessoas melhoraram e 2 pessoas curaram.

Aos 12 meses, 447 pessoas continuaram sem desenvolver esta patologia ocular, no entanto 16 pessoas apresentavam uma forma recente e 3 pessoas avançada; 29 pessoas mantiveram a situação de recente: no entanto 20 pessoas curaram e 6 pessoas agravaram a sua situação clínica; 12 pessoas mantiveram uma forma avançada, no entanto 10 pessoas melhoraram e 8 pessoas curaram.

Assim aos três meses, no grupo “não tratado”, não houve alteração significativa na queratite punctata. Das 417 pessoas que eram inicialmente classificadas como negativas, 11 pessoas desenvolveram a doença de uma forma suave e 4 pessoas de uma forma grave. No grupo “tratado”, das 466 pessoas que não apresentavam alterações, 10 pessoas desenvolveram as lesões corneanas. Não houve pois uma alteração estatisticamente significativa ($p=0.21$). Aos 12 meses houve um aumento do número de pessoas a desenvolver a doença, pelo que relacionando estatisticamente os dois grupos não se verifica uma boa significância ($p=0.19$). Das 56 pessoas do grupo “não tratado” que no início apresentavam lesões recentes de queratite punctata, 38 mantiveram a mesma classificação, 12 pessoas pioraram e 6 curaram. No grupo “tratado”, das 55 pessoas que apresentavam lesões corneanas recentes, 28 pessoas mantiveram a mesma situação, 4 pessoas pioraram e 23 pessoas melhoraram.

A relação estatística dos dois grupos mostrou um bom índice significativo ($p < 0.01$). Das 23 pessoas que apresentavam no início queratite punctata avançada, no grupo “não tratado”, 13 pessoas mantiveram a mesma classificação e 10 pessoas pioraram. No grupo “tratado”, das 30 pessoas com o mesmo diagnóstico no início, 20 pessoas mantiveram, 8 pessoas melhoraram e 2 pessoas curaram. A relação estatística é também muito boa ($p < 0.01$)

No exame aos 12 meses, no grupo “não tratado”, 397 pessoas continuaram a não desenvolver a doença, mas 12 pessoas apresentavam uma forma recente e 8 pessoas uma forma avançada. No grupo “tratado”, 447 pessoas mantiveram-se sem desenvolver a doença, no entanto 16 pessoas apresentavam uma forma recente e 3 pessoas uma forma avançada. Não houve neste grupo uma boa relação estatística ($p = 0.19$). Nas pessoas no grupo “não tratado” que apresentavam uma forma recente, 31 pessoas mantiveram-se sem alterações, 21 pessoas pioraram e 4 melhoraram. No grupo de pessoas “tratado”, 29 pessoas mantiveram a mesma forma de doença, 20 pessoas melhoraram e 6 pessoas pioraram. A relação estatística, apresenta um bom índice de significância, mas no seu limite ($p < 0.05$). Das pessoas do grupo “não tratado” que apresentavam uma forma avançada, 12 pessoas mantiveram e 11 pessoas melhoraram. No grupo “tratado”, 12 pessoas mantiveram a mesma situação, no entanto 10 pessoas melhoraram e 8 pessoas curaram. Neste grupo verifica-se uma boa relação estatística ($p < 0.01$).

As pessoas que apresentavam lesões corneanas de queratite esclerosante, mostraram igual tendência à da queratite punctata, isto é, no grupo de pessoas “não tratado” a evolução seguiu o seu curso normal de agravamento, enquanto no grupo “tratado”, se registou uma melhoria quer na observação aos 3 meses quer aos 12 meses.

No estudo da queratite esclerosante no grupo de pessoas “não tratado”, não se diagnosticaram quaisquer sinais em 435 pessoas, no exame inicial. Aos três meses, 416 pessoas continuaram a não apresentar quaisquer alterações corneanas, no entanto 10 pessoas apresentaram sinais recentes e 9 pessoas alterações avançadas. Das 37 pessoas que inicialmente apresentavam

alterações recentes, 24 pessoas mantiveram esta situação, no entanto 5 pessoas melhoraram e 8 pessoas pioraram. Das 28 pessoas que apresentavam inicialmente alterações graves, 4 pessoas melhoraram, e 24 pessoas mantiveram a mesma situação clínica.

No grupo de pessoas “tratado”, 490 pessoas não apresentavam lesões de queratite esclerosante na observação inicial, mas aos 3 meses, apenas 483 pessoas não desenvolveram a doença, enquanto 7 pessoas apresentavam lesões recentes. No segundo grupo 19 pessoas mantiveram a forma recente, 2 pessoas pioraram e 22 pessoas curaram. No grupo das pessoas com lesões avançadas 14 pessoas mantiveram o mesmo tipo de lesões e 4 pessoas melhoraram. Aos 12 meses, no grupo de pessoas “tratado” 476 pessoas mantiveram-se sem apresentar lesões, no entanto 12 pessoas apresentavam uma forma recente da doença e 2 pessoas uma forma avançada. No grupo de pessoas com forma recente 25 pessoas mantiveram a mesma forma, 2 pioraram e desenvolveram a forma avançada e 16 pessoas curaram. No grupo de pessoas com forma avançada 16 pessoas mantiveram a mesma situação e 2 pessoas melhoraram.

Aos doze meses, no grupo de pessoas “não tratado” 410 pessoas não apresentavam lesões de queratite esclerosante, 16 pessoas desenvolveram alterações corneanas recentes, e 9 pessoas de forma avançada. Do segundo grupo 20 pessoas mantiveram as mesmas lesões recentes, enquanto 12 pessoas agravaram a sua situação clínica e 5 pessoas curaram completamente das lesões que tinham inicialmente. Das pessoas que apresentavam lesões avançadas 22 pessoas mantiveram as mesmas lesões avançadas, e 2 pessoas melhoraram.

Nas pessoas com diagnóstico de queratite esclerosante, no grupo “não tratado”, das 435 pessoas que não apresentavam sinais da doença no início, aos 3 meses, 19 pessoas desenvolveram a doença, tendo 10 pessoas a forma recente e 9 pessoas uma situação avançada. No grupo “tratado”, das 490 pessoas que não apresentavam quaisquer lesões, 7 pessoas desenvolveram a doença. Estatisticamente o índice de significância não foi bom ($p = 0.12$). No

grupo de pessoas “não tratado”, 24 pessoas mantiveram a mesma forma recente, 8 pessoas pioraram e 5 pessoas curaram. Nas pessoas do grupo “tratado”, 19 pessoas mantiveram a mesma situação, e pessoas pioraram e 22 pessoas curaram. Neste grupo verificou-se um bom índice de significância ($p < 0.02$). No grupo de pessoas “não tratado” que apresentavam lesões avançadas, 24 pessoas mantiveram a mesma situação e 4 melhoraram. No grupo “tratado”, 14 pessoas mantiveram a mesma situação e 4 pessoas melhoraram. Estatisticamente, verifica-se um bom índice de significância, mas no seu limite ($p < 0.05$).

Aos 12 meses, no grupo de pessoas “não tratado”, 410 mantiveram-se sem lesões de queratite esclerosante, mas 25 pessoas desenvolveram a doença, 16 pessoas de forma recente e 9 pessoas de forma avançada. No grupo de pessoas “tratado”, 476 pessoas continuaram sem desenvolver a doença, no entanto, 14 pessoas desenvolveram, sendo 12 pessoas de forma recente e 2 pessoas de forma avançada. Não houve uma boa correlação estatística neste grupo, pois o índice de significância foi elevado ($p = 0.08$). No grupo de pessoas “não tratado”, que apresentavam a forma intermédia da doença, 20 pessoas mantiveram, 12 pessoas pioraram e 5 pessoas melhoraram. No grupo “tratado”, 25 pessoas mantiveram a mesma forma, 2 pessoas pioraram e 16 melhoraram. Houve uma boa significância neste grupo ($p < 0.01$). As pessoas que apresentavam uma forma avançada, no grupo “não tratado”, 22 pessoas mantiveram a doença e 2 melhoraram. No grupo “tratado”, 16 pessoas mantiveram a mesma forma da doença e 2 pessoas melhoraram. Verifica-se uma boa significância, embora com o índice no seu limite ($p < 0.05$).

No início, no grupo de pessoas “não tratado”, 437 pessoas não apresentavam quaisquer sinais ou sintomas de uveítes anteriores ou iridociclites. No entanto aos três meses, 432 pessoas continuaram sem quaisquer alterações, mas 4 pessoas apresentavam alterações inflamatórias da úvea anterior de forma recente e 1 pessoa com situação avançada. No grupo das 36 pessoas que apresentavam iridociclite de forma recente, 24 pessoas apresentavam igual situação clínica, mas 9 pessoas pioraram e 3 pessoas melhoraram. Das 23

peessoas que apresentavam situação avançada, 16 pessoas mantiveram o mesmo tipo de lesão e 7 pessoas melhoraram.

No grupo “tratado”, 498 pessoas não apresentavam quaisquer lesões de iridociclite no início.

Aos 3 meses, 496 pessoas continuaram a não apresentar lesões, mas 2 pessoas desenvolveram a doença na forma recente. No grupo de doentes com forma recente 11 pessoas mantiveram, no entanto 2 pessoas pioraram, e 22 pessoas curaram. No grupo de pessoas com forma avançada 14 pessoas mantiveram, 2 pessoas melhoraram e 2 pessoas curaram das lesões iniciais.

Na observação aos 12 meses, no grupo “não tratado” 430 pessoas continuaram sem quaisquer lesões, 5 pessoas apresentaram uma forma recente da doença inflamatória e 2 pessoas uma forma avançada. No segundo grupo das 36 pessoas com lesões recentes, 20 pessoas mantiveram a mesma situação clínica, mas 15 pessoas pioraram e 1 pessoa curou. No grupo com forma avançada da doença 19 pessoas mantiveram e 4 pessoas melhoraram.

No grupo “tratado”, 494 pessoas continuaram sem desenvolver doença, 3 pessoas desenvolveram a forma recente e 1 pessoa avançada. No segundo grupo 14 pessoas continuaram na mesma forma recente, enquanto 3 pessoas pioraram e 18 pessoas curaram. No grupo com a forma mais grave 13 pessoas mantiveram a forma avançada da doença, 4 pessoas melhoraram e apenas 1 pessoa não apresentava quaisquer lesões.

Nas pessoas com diagnóstico de iridociclite, no grupo “não tratado”, aos 3 meses, 432 pessoas continuaram sem desenvolver a doença, no entanto 4 pessoas apresentavam uma forma recente e 1 pessoa a forma avançada. No grupo de pessoas “tratado”, 496 pessoas continuaram sem desenvolver a doença e 2 pessoas desenvolveram uma forma recente. Neste grupo não houve uma boa relação estatística ($p = 0.32$). No grupo “não tratado” que apresentava uma forma recente, 24 pessoas mantiveram a mesma forma, 9 pessoas pioraram e 3 pessoas melhoraram. No grupo “tratado”, 11 pessoas

mantiveram a mesma forma recente, 2 pessoas pioraram e 22 pessoas melhoraram. Verifica-se um bom índice de significância ($p < 0.01$). No grupo de pessoas com situação clínica mais avançada, no grupo “não tratado” 16 pessoas mantiveram igual situação e 7 pessoas melhoraram. No grupo “tratado”, 14 pessoas mantiveram a mesma situação clínica e 4 pessoas melhoraram, sendo 2 pessoas na forma recente e 2 pessoas curaram. Verifica-se igualmente uma boa relação estatística, com um bom índice de significância ($p < 0.01$).

Aos 12 meses, no grupo “não tratado”, 430 pessoas continuaram a desenvolver a doença, 5 pessoas apresentavam uma forma recente e 2 pessoas avançada. No grupo “tratado”, 494 pessoas continuaram sem iridociclite, 3 pessoas desenvolveram uma forma recente e uma pessoa a forma avançada. Não houve uma boa relação estatística ($p = 0.09$). No grupo “não tratado” que tinha diagnóstico de iridociclite recente, 20 pessoas mantiveram a mesma forma, 15 pessoas agravaram e 1 pessoa melhorou. No grupo “tratado”, 14 pessoas mantiveram a mesma forma clínica, 3 pessoas pioraram e 18 pessoas curaram. Verifica-se uma boa relação estatística, com um bom índice de significância ($p < 0.01$). No grupo de pessoas “não tratado” com forma avançada de iridociclite, 19 pessoas mantiveram a mesma situação clínica e 4 pessoas melhoraram. No grupo “tratado”, 13 pessoas mantiveram uma forma grave da doença, 4 pessoas melhoraram e 1 pessoa curou-se. Verifica-se igualmente uma boa significância neste grupo de pessoas ($p < 0.01$).

Na observação das lesões do segmento posterior do olho, foi feito o diagnóstico e o registo no exame inicial, das pessoas com lesões de corioretinite. No grupo “não tratado” 484 pessoas não apresentavam quaisquer alterações da coróideia e retina e 12 pessoas tinham doença oncocercótica afectando estas estruturas oculares. No grupo “tratado” 537 pessoas não tinham lesões e 14 pessoas estavam afectadas (Quadro 34).

No exame fundoscópico inicial do polo posterior do olho, no grupo “não tratado”, 479 pessoas não apresentavam lesões papilares, enquanto 16 pessoas tinham atrofia óptica, das quais 3 de forma menos grave e 14

avançada. No grupo “tratado”, 530 pessoas não tinham lesões do nervo óptico, enquanto 21 pessoas apresentavam nevrite óptica, das quais 2 pessoas na forma recente e 19 pessoas na forma mais grave (Quadro 34).

LESÕES ONCOCERCÓTICAS DO SEGMENTO POSTERIOR DO OLHO, NO
GRUPO DE PESSOAS SEM TRATAMENTO E NO GRUPO DE PESSOAS
TRATADAS COM IVERMECTINA, AOS 12 MESES APÓS A OBSERVAÇÃO
INICIAL

TIPO DE LESÃO	LESÃO PRÉ TRATAMENTO	GRUPO NÃO TRATADO			GRUPO TRATADO			ÍNDICE DE SIGNIFICÂNCIA
		AUSENTE	RECENTE	AVANÇADA	AUSENTE	RECENTE	AVANÇADA	
CORIO RETINITE	AUSENTE	484	-	-	537	-	-	a) p= 0.22
	RECENTE	-	1	2	-	1	2	b) p=0.46
	AVANÇADA	-	1	8	-	2	9	c) p=0.28
ATROFIA ÓPTICA	AUSENTE	478	-	1	528	-	2	a) p= 0.62
	RECENTE	-	3	0	-	2	0	b) p=0.42
	AVANÇADA	-	3	11	-	1	18	c) p=0.86

Quadro 34

Aos três meses, a situação manteve-se, não se registrando quaisquer novos casos de corioretinite.

Aos 12 meses, no grupo de pessoas “não tratadas”, nenhuma das 484 pessoas desenvolveu a doença ocular corioretiniana, no entanto, das 3 pessoas com lesões recentes manteve-se 1 pessoa com lesões clínicas menos graves e 2 pessoas pioraram. Das 9 pessoas com situação clínica mais grave, 8 pessoas mantiveram a forma avançada e 1 pessoa melhorou (Quadro 34).

Na observação anual do grupo de pessoas “tratado”, as 537 pessoas que não apresentavam doença, continuaram sem a desenvolver, no entanto das 3

peessoas que apresentaram lesões recentes 1 pessoa manteve a sua situação clínica e 2 pessoas pioraram. Das 11 pessoas com lesões avançadas, 9 mantiveram a mesma forma grave e 2 melhoraram (Quadro 34).

No exame fundoscópio da papila óptica, aos três meses, também não se registou qualquer alteração nos dois grupos de pessoas.

Aos doze meses, no grupo de pessoas “não tratado” das 479 pessoas que não apresentavam lesões do nervo óptico, 478 pessoas mantiveram ausência de doença, no entanto 1 pessoa apresentava atrofia óptica. As três pessoas com atrofia óptica num estadio inicial mantiveram-se, no entanto das 14 pessoas com situação clínica avançada, 11 pessoas continuaram na mesma situação e 3 pessoas melhoraram. No grupo de pessoas “tratadas”, das 530 pessoas que não apresentavam lesões de atrofia óptica no início, 528 pessoas mantiveram-se sem desenvolver qualquer alteração da papila, no entanto 2 pessoas pioraram. As 2 pessoas que tinham atrofia óptica recente mantiveram. Das 19 pessoas com situação clínica avançada, 18 pessoas mantiveram-se sem alteração e 1 pessoa melhorou.

Nas lesões das estruturas do segmento posterior do olho, quer na coróideia e retina, quer no nervo óptico, não se registou qualquer relação estatisticamente significativa nos dois grupos de pessoas, aos 3 meses ou aos 12 meses. No grupo “não tratado” não se registaram virtualmente alterações significativas nas lesões do segmento posterior. No grupo “tratado” também não houve alterações estatísticas importantes, havendo no entanto dois casos que foram classificados como não tendo atrofia óptica antes do tratamento, e foram classificados com uma atrofia óptica avançada na observação dos 12 meses, mas que já no exame inicial levantou dúvidas, e que foram registadas, como tal devido a opacidade de meios ópticos (catarata e leucoma corneanos).

Na determinação das acuidades visuais, exame sempre revestido de alguma complexidade, devido a erros de expressão das pessoas, não se registaram alterações estatisticamente significativas, tendo permanecido perfeitamente estáveis em ambos os grupos, nas observações aos 3 e aos 12 meses.

5 . D – ÍNDICES DE CEGUEIRA

A cegueira é definida de acordo com os critérios estandardizados da Organização Mundial de Saúde, como a incapacidade de contar dedos a três metros com o olho que apresenta melhor visão. A redução acentuada do campo visual para menos de 10%, estimada por observação de fundo ocular ou por confrontação, é também considerada condição de cegueira.

Na população estudada observou-se (quadro 35 e quadro 36):

1. Cegueira devida a lesões oncocercóticas típicas, ou muito semelhantes a esta causa, foram 6,59% dos casos observados, sendo 44 homens, e 25 mulheres.
2. Cegueira devida a outras causas, que não oncocercose, tais como cataratas, tracoma, traumatismos, anomalias congénitas, e infecções não relacionadas com oncocercose foram 2,82%, sendo 18 homens e 11 mulheres.
3. Cegueira de etiologia não determinada, no sentido de que devido às condições de observação, os sinais claros não foram evidentes para uma associação equívoca ou inequívoca com oncocercose ou outra patologia determinada, apresentando quase todos “phtisis bulbi” bilateral, foi de 1,81%, sendo 9 homens e 10 mulheres.

Como resultados desta observação, três índices de cegueira foram definidos (quadro 35 e quadro 36):

- a) Prevalência de todos os casos de cegueira
- b) Prevalência de cegueira devido a oncocercose
- c) Prevalência de cegueira de causas não oncocercóticas

a) **PREVALÊNCIA DE TODOS OS CASOS DE CEGUEIRA**

No total da amostra de “tratados”, e “não tratados” das 1047 pessoas foram observados 117 pessoas amauróticas, sendo 71 homens e 46 mulheres, com uma prevalência de 11,17%.

b) **PREVALÊNCIA DE CEGUEIRA DEVIDO A ONCOCERCOSE**

No total da amostra de 1047 pessoas, apresentavam critérios de amaurose 69 pessoas, sendo 44 homens e 25 mulheres. A prevalência de cegueira por oncocercose foi de 6,59%, sendo 4,20% nos homens, e 2,38% nas mulheres.

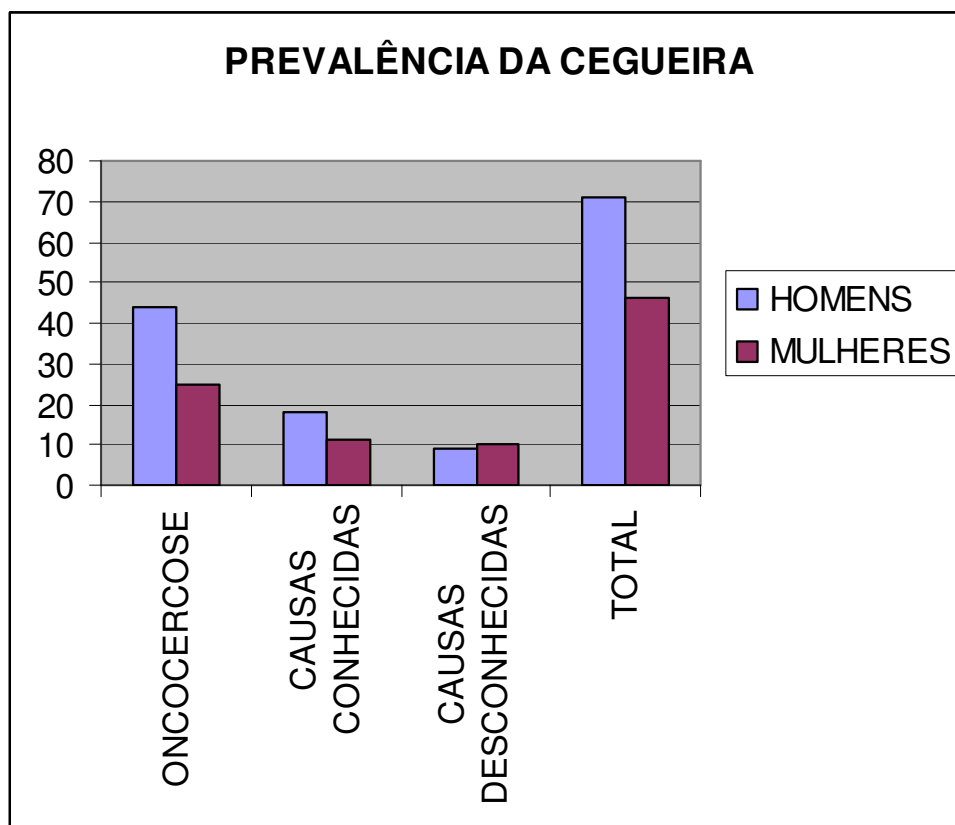
c) **PREVALÊNCIA DE CEGUEIRA DE CAUSAS NÃO ONCOCERCÓTICAS**

No total da amostra de 1047 pessoas, a prevalência de cegueira por causas diversas que não a oncocercose afecta 48 pessoas, isto é de 4,58%, sendo 27 homens isto é 2,57% e 21 mulheres , isto é 2,01%.

PREVALÊNCIA DE CEGUEIRA

	HOMENS		MULHERES		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ONCOCERCOSE	44	4.20	25	2.38	69	6,59
CAUSAS CONHECIDAS	18	3.71	11	1.91	29	2,76
CAUSAS DESCONHECIDAS	9	1.85	10	1.74	19	1,81
TOTAL	71	5.82	46	4.39	117	11,71

Quadro 35



Quadro 36

6 - DISCUSSÃO

A Oncocercose é uma doença parasitária, que afecta diversos órgãos, nomeadamente os olhos.

A gravidade da oncocercose na África Ocidental está relacionada com o grau de infecção na comunidade (Budden, 1957, Rolland, 1969), tendo sido feita a sua descrição e relação. Foi definida a prevalência de infecção, pela determinação da microfilarémia cutânea (Prost et al, 1979) e a sua relação com a endemecidade. Foram estabelecidos três níveis de endemecidade da doença: hipoendémica com uma prevalência inferior a 35%, mesoendémica de 35% a 60%, e hiperendémica quando superior a 60%.

A nível individual a gravidade da oncocercose ocular, está associada com a intensidade da infecção (Anderson et al, 1976, Thylefors and Brinkmann, 1977), tendo sido demonstrada uma alta correlação entre os índices de oncocercose ocular e a intensidade da infecção na comunidade (Anderson, 1976).

A alta intensidade de infecção, pode ser descrita como o resultado do elevado contacto homem-vector, sendo muito importante o tratamento médico, quer de pessoas saudáveis, quer de pessoas doentes, para que se possa interromper o ciclo da parasitose e assim reduzir a transmissão da doença. As pessoas individualmente e toda a comunidade onde estão inseridas quando estão localizadas em zonas endémicas, devem ser tratadas de forma sistemática, devido ao grande risco de exposição ao vector que tem um papel preponderante na transmissão e desenvolvimento da doença oncocercótica (Schutz-Key, 1986, Renz, 1987)

A redução dos níveis de infestação vectorial é muito importante e sugere que o tratamento de grandes grupos populacionais com ivermectina, pode ser benéfico não só para as pessoas tratadas, mas também para toda a comunidade por reduzir consideravelmente os níveis de infecção e de doença. Contudo deve ser feita a observação e estudo da redução do parasita *onchocerca volvulus* e da sua magnitude, assim com do controlo do vector *Simulium damnosum* ao longo do ano (Thylefors, 1978).

É uma doença, que embora atingindo diversos órgãos, é sobretudo muito incidiosa na sua componente ocular, provocando graves lesões, que levam a alta morbilidade e mortalidade do órgão da visão.

Estudos realizados em zonas de savana e de floresta tropical (Budden, 1963, Monjusian, 1965, Anderson, 1974, Prost, 1980), mostraram maiores índices de cegueira nas zonas secas e menores nas húmidas. Em relação ao padrão de distribuição das lesões oculares oncocercóticas, é referida uma baixa prevalência de lesões corneanas nas zonas de floresta tropical. Em relação às outras três principais lesões oculares oncocercóticas mais frequentes – iridociclites, corioretinites e atrofia óptica – a prevalência é menor nas zonas de

floresta tropical e maior na savana (Budden, 1963, Monjusian, 1965, Prost, 1980).

Contudo, alguns estudos referem que a prevalência destas lesões é idêntica em ambas as zonas bioclimáticas, excepto na prevalência de atrofia óptica que é significativamente maior nas zonas de floresta húmida (Anderson, 1974). No entanto há a considerar as variações bioclimáticas regionais, e as características específicas do vector na disseminação da doença, e que levam às diferenças aparentes da distribuição do padrão da doença oncocercótica ocular, entre as duas áreas.

A redução do risco do desenvolvimento, e a prevenção de novas lesões oculares, assim como a interrupção da evolução e regressão de algumas lesões em estadio inicial do segmento anterior do olho, passa pelo sucesso do controlo vectorial e tratamento farmacológico para interromper a transmissão (Reynikoff, 2001). O mesmo poderá eventualmente suceder com as lesões em estadio inicial do segmento posterior.

A prevalência de doença ocular oncocercótica, especialmente as lesões iniciais periféricas temporais e nasais corneanas das queratites, estão relacionadas com a microfilarémia no segmento anterior do olho (Dadzie, 1986).

No segmento posterior as lesões de atrofia óptica são mais frequentes que as corioretinites (Anderson, 1976). A atrofia óptica oncocercótica, está mais relacionada com a doença inflamatória do nervo óptico do que com o desenvolvimento repetido de doença corioretiniana (Bird, 1975, Abiose, 1993). As lesões oncocercóticas do segmento posterior do olho, podem ocorrer com baixa intensidade de infecção (Burden, 1955). Estas lesões aparecem e muitas vezes continuam a progredir apesar do tratamento, ao contrário das lesões do segmento anterior que regredem. É possível, que o desenvolvimento da atrofia óptica, preceda o desenvolvimento da corioretinite, e daí ser mais frequente. Alguns casos de atrofia óptica, podem também ser devidas a outras causas além da oncocercose, como factores nutricionais, tóxicos e hereditários.

A presença inevitável de cegueira, em comunidades endêmicas, devida a outras causas além da oncocercose, complica sempre a definição do padrão de cegueira por doença oncocercótica. Na descrição de cegueira, foi feita a análise de três definições de prevalência, diferindo cada uma no seu grau de certeza, considerando sempre como causa a oncocercose, e associada às outras, de etiologia conhecida, e de etiologia não conhecida (Abiose, 1994).

A primeira classificação de cegueira, inclui todos os casos de amaurose, independente da causa, isto é oncocercose e etiologias conhecidas. Obviamente subestima os casos de cegueira por oncocercose, obrigando a uma boa avaliação clínica. A segunda classificação, limita-se apenas a causas oncocercóticas bem evidentes, sendo particularmente apropriada em zonas de baixos níveis de endemidade da doença. A terceira classificação, considera além oncocercose, todas as causas de etiologia desconhecida, mas que lhe estão associadas. Parece pois o melhor compromisso para descrever o nível de cegueira oncocercótica em relação à endemidade (Probst, 1979).

A limitação da prevalência de cegueira como um índice, para descrever a gravidade da doença oncocercótica nas zonas endêmicas, é muito difícil, e muito mais quando se tenta fazer a comparação entre sexos. É considerado que as mulheres apresentam uma menor prevalência de cegueira e também uma menor intensidade de infecção (Budden, 1963, Andersen, 1974, Andersen, 1976). A população do sexo masculino, nestes mesmos estudos apresenta uma prevalência de cegueira, independente da causa, de 1% - 1,5% em zonas hipoendêmicas, mas nas zonas hiperendêmicas atinge valores próximos dos 10% - 15%.

Os resultados das comunidades estudadas, para a relação entre a prevalência de cegueira, depois de excluir as causas não oncocercóticas, são coexistentes com os estudos publicados, e confirmam que existe, entre os grupos observados variações nos índices de cegueira de 0% - 15%, e que este largo espectro de doença ocular oncocercótica, não pode ser efectivamente

considerado como independente da prevalência de infecção nas comunidades (Essomba, 1993).

A doença é socialmente inaparente em zonas de baixa prevalência de doença, mas tem um grande impacto social e torna-se intolerável em zonas de elevada prevalência, tornando-se um gravíssimo problema de saúde pública, devido à elevada morbilidade e mortalidade ocular (Ndiaye, 1998).

Raramente, um novo fármaco, como a ivermectina, foi testado em tão larga escala, e em grandes grupos populacionais, para estudar a sua segurança e eficácia. Os ensaios clínicos realizados nas comunidades localizadas nas zonas endémicas, foram de grande importância, e um enorme esforço foi feito para o conhecimento completo do medicamento, e dos seus efeitos.

Diversos estudos realizados em zonas endémicas africanas, mostraram que a ivermectina, tem um potente efeito microfilaricida, reduzindo a microfilarémia a nível dérmico, e a redução da doença ocular oncocercótica foi muito gratificante, baixando a prevalência de doença ocular, e cegueira, diminuindo concomitantemente os riscos de futuras lesões oculares (Aziz, 1986, Greene, 1985, Larivière, 1985, Awadzi, 1986, Diallo, 1986, White, 1987). Tem sido particularmente importante a demonstração que o farmaco é eficaz no tratamento de populações vivendo em aldeias com diferentes graus de endemecidade, nomeadamente em áreas hiperendémicas, onde o risco de desenvolvimento de lesões oculares oncocercóticas e cegueira é muito elevado.

O presente estudo demonstrou que o tratamento em grandes grupos de pessoas com ivermectina, pode reduzir consideravelmente os níveis de *Onchocerca volvulus* no olho. A redução do nível de microfilarémia na câmara anterior do olho foi substancial aos 3 meses, e sugere que o tratamento regular com ivermectina pode beneficiar as populações, reduzindo os níveis de infecção e doença a longo prazo (Abiose, 1998). No entanto, a questão

principal fica, e é como será possível eliminar progressivamente o reservatório do parasita com tratamento regular em grandes grupos populacionais, ou até quando será necessário continuar, se por tempo limitado ou ilimitado.

No estudo, foi feito tratamento no primeiro ano com ivermectina em $\pm 55\%$ da população vivendo nas oito comunidades estudadas. As restantes pessoas que não fizeram tratamento no primeiro ano, fizeram-no na observação anual, pelo que ao fim de um ano todas as pessoas vivendo nas aldeias estudadas, ficaram tratadas com a dose correcta de ivermectine.

A tolerância ao fármaco foi muito boa, e estão descritos muito poucos casos de fraca eficácia ou intolerância ao tratamento, e possivelmente são devidos a má absorção.

Apesar a boa tolerância da ivermectina estão descritas reacções adversas, estando a sua incidência directamente relacionada com a microfilarémia. Isto sugere que as reacções adversas são devidas ao efeito microfilaricida do fármaco, e não ao resultado da sua toxicidade intrínseca. A relação entre a microfilarémia, e a dosagem do medicamento foi significativa para os diferentes tipos de reacções adversas.

A Oncocercose foi diagnosticada há algumas décadas na região leste da República da Guiné-Bissau, abrangendo o curso superior das bacias hidrográficas dos rios Geba e Corubal. Nestas zonas mistas de savana e floresta tropical húmida, existem as condições específicas geográficas e de ecossistema para o bom desenvolvimento do vector – *Simulium damnosum* – e do parasita – *Onchocerca volvulus*.

A distribuição epidemiológica da doença ocular oncocercótica no exame inicial mostrou ser essencialmente similar no grupo “tratado”. e no grupo “não tratado”. Assim, a população das aldeias estudadas, pode ser considerada representativa das populações das respectivas áreas geográficas.

A incidência de reacções adversas é mais baixa nos estudos comunitários em que são observados grandes grupos populacionais, e mais elevadas nos estudos clínicos individuais (WHO, 1976).

Esta diferença pode ser devida aos diferentes tipos de monitorização. Enquanto nos rastreios comunitários a monitorização de campo é passiva, e o tratamento é feito de forma irrespectiva relativamente à infecção, pelo contrário, nos rastreios em centros médicos especializados, e em especial nos hospitais, além da estratificação ser definida devidamente, e segundo critérios específicos entre o moderado e o grave, a infecção é observada de forma mais correcta.

O tipo de reacções adversas descritas nos diversos estudos, são geralmente similares, e incluem especialmente situações dolorosas nas articulações, febre, prurido, erupções cutâneas, adenopatias e edema.

Em zonas hiperendémicas são frequentes as dores inguinais, edemas dos membros inferiores e edemas genitais nos homens.

Na dosagem de 150mcg/Kg de ivermectina, mostrou não haver relação entre as reacções moderadas ou graves e a dosagem, mas as reacções suaves foram mais comuns nas dosagens baixas.

A maioria das reacções adversas foram suaves, transitórias e não requereram qualquer tratamento. Todas as reacções moderadas, com excepção para os edemas genitais masculinos responderam bem ao tratamento com paracetamol e cloriquina. Um total de 26 reacções adversas graves foram registadas. A mais comum, a hipotensão postural/ortostática foi encontrada em 10 casos, tendo 5 pessoas sido tratadas com corticosteróides, registando melhorias acentuadas entre uma e duas horas. Noutros casos bastou o repouso na posição de deitado. As situações de febre elevada foram a segunda reacção adversa grave mais frequente, e todos os casos melhoraram com sucesso após o tratamento com paracetamol, ou paracetamol e cloroquina. Hipotensão ortostática e febre elevada mostraram uma boa relação com a intensidade da

infecção, o que indica serem estas as reacções adversas mais comuns do tratamento com ivermectina.

Os dois casos de dispneia foram situações graves que poderiam ter posto a vida das pessoas em perigo.

Em pessoas foram observadas com crises asmáticas, mas possivelmente já eram doentes asmáticos anteriormente, mas devido a dificuldades de tradução local, não foram registados. A possibilidade do tratamento com ivermectina em estudos populacionais poder precipitar crises asmáticas e respiratórias, deve ser tomado em atenção neste tipo de estudos, devido à gravidade que a situação clínica pode representar em meios isolados, e com difícil acesso a centros de cuidados clínicos mais diferenciados.

Virtualmente, nenhuma reacção adversa foi registada no dia do tratamento. No entanto a maioria das pessoas com sintomas graves referiu que foi no dia imediato que começaram a desenvolver-se as reacções adversas.

As pessoas que referiam sintomas adversos moderados ou suaves ao terceiro dia, referiam ter começado a sintomatologia no dia imediato ao tratamento. Um número limitado de pessoas ainda mantinha as reacções adversas moderadas ao terceiro dia, sendo que o número de pessoas apresentando reacções adversas suaves era muito menor.

Não se registaram quaisquer mortes, nas pessoas tratadas com ivermectina, durante os 12 meses de monitorização do estudo.

7 - CONCLUSÕES

A investigação realizada produziu e conduziu a alguns resultados importantes e a conclusões, respeitantes à epidemiologia e controlo da doença oncocercótica na República da Guiné-Bissau. Foram feitos avanços na descrição dos padrões epidemiológicos da oncocercose ocular em duas zonas bio-climáticas – bacias hidrográficas dos rios Geba e Corubal – e, na investigação da eficácia da ivermectina como um importante instrumento farmacológico para o controlo da oncocercose. Muitos dos dados e conclusões deste estudo, têm implicações estratégicas, e de operacionalidade directa no controlo da oncocercose ocular na República da Guiné-Bissau, e são relevantes para o planeamento e controlo da doença noutras áreas do país.

A oncocercose é um grande problema de Saúde Pública oftalmológica na República da Guiné-Bissau. A sua gravidade é determinada pela intensidade da transmissão da infecção, daí resultando o grau de endemidade. O conceito de endemia nos seus diferentes graus, leva ao desenvolvimento da epidemiologia da oncocercose ocular. Por sua vez o grau de doença ocular na sua vertente epidemiológica, reflecte a dinâmica da infecção oncocercótica a nível sistémico, e oftalmológico.

Foi feita a relação entre a gravidade da doença ocular, e a microfilarémia na câmara anterior do olho, na população estudada, tendo sido feito um esforço para desenvolver um objectivo, e uma metodologia apropriados, para a descrição da doença ocular, e a cegueira provocada pela oncocercose. Os resultados, mostraram uma clara relação linear entre a média de microfilárias no olho, e a prevalência de lesões oculares e cegueira. Estes dados parecem suportar a validade da metodologia, e sublinhar a importância do conceito de endemidade medido pela microfilarémia ocular. Os resultados têm também uma implicação matemática em oftalmologia (Plaiser, 1990), que consiste na realização de simples exames parasitológicos, através da observação do segmento anterior do olho, para calcular de forma adequada o risco de doença ocular oncocercótica e cegueira na comunidade.

O local da realização do estudo, foi numa zona mista de savana e floresta tropical. No entanto, dadas as referências em diversos trabalhos, sobre a diferença entre zonas secas e de floresta húmida, dever-se-ia desenvolver uma nova metodologia para estudos subsequentes na República da Guiné-Bissau, para uma descrição inequívoca da diferença dos padrões de doença ocular nestas duas zonas bio-climáticas.

A clara relação entre a gravidade das lesões oculares, e a intensidade da microfilarémia no segmento anterior do olho, nas comunidades estudadas, sugere que o controlo da oncocercose é um importante problema de Saúde Pública Oftalmológica, e o seu controlo deve ser feito para garantir que a intensidade da infecção permaneça a baixos níveis (Ndiaye, 1998, Richards, 2000). Não se pode de maneira nenhuma desprezar a principal fonte de contágio que é o vector. Assim, e acima de tudo, o controlo do vector *Simulium damnosum* é fundamental, sendo a causa primária para a prevenção da doença e o seu controlo eficaz, pelo que é muito importante uma avaliação oftalmológica constante, e programada. Nas áreas estudadas, este controlo do vector deve ser feito nas águas cristalinas e oxigenadas do leito principal dos rios Geba e Corubal, e seus afluentes, e nomeadamente nos locais com cascatas e açudes. Só um controlo efectivo e adequado, pode levar ao declínio do reservatório do parasita. Além do controlo do vector *Simulium damnosum*, é necessário fazer um controlo parasitológico da microfilária *Onchocerca volvulus*, através de um exame fácil que é a biópsia cutânea, que através da sua análise microscópica nos conduz ao estudo das tendências da prevalência, e intensidade da microfilarémia cutânea e sistémica (Renz, 2001).

O tratamento com ivermectina, a diminuição da microfilarémia ocular, e controlo das lesões oftalmológicas, resultou de forma positiva, tendo o estudo demonstrado pela primeira vez na República da Guiné-Bissau, que o tratamento de grupos de pessoas, levou a uma redução significativa das lesões oculares, que com grande probabilidade de conduzem à cegueira.

Como foi observado, no grupo de pessoas” tratadas”, aos três meses registou-se uma redução significativa do número de microfilárias circulantes no segmento anterior do olho, e das respectivas lesões corneanas e inflamatórias. No entanto, aos 12 meses, registou-se um novo aumento de parasitose, pelo que apesar dos resultados prometedores no primeiro trimestre após o tratamento, nos meses seguintes, registou-se um agravamento, pelo que novos estudos deverão ser realizados, para se poderem tirar conclusões mais seguras do potencial da ivermectina no controlo da transmissão da doença, e predizer sobre o efeito a longo prazo do tratamento de grandes grupos populacionais sobre o reservatório do parasita (Chippaux, 1995). A grande dúvida consiste sobre o efeito do fármaco, a longo prazo, sobre o potencial reprodutivo do *Onchocerca volvulus* adulto.

A maior esperança do tratamento com a ivermectina reside no controlo da morbilidade ocular, quer em grandes grupos de pessoas, quer em termos individuais.

No estudo incluíram-se pessoas com elevados níveis de microfilarémia ocular, e após três meses, houve uma redução significativa da parasitémia sem quaisquer efeitos adversos no olho, tendo sido encontrada uma regressão significativa das lesões precoces nas estruturas do segmento anterior do olho. No entanto, doze meses após o tratamento, houve um agravamento, quer da microfilarémia no segmento anterior, quer do aparecimento de lesões recentes. Isto significa ser necessário o intervalo do tratamento inferior a doze meses, para prevenir o desenvolvimento da doença ocular, e diminuir a morbilidade ocular e a incidência de cegueira, tendo em conta que a ivermectina é considerada um microfilaricida com um período de actuação temporal limitado, e não sendo ainda conhecido o seu efeito cumulativo sobre o parasita adulto (Dadzie, 1990, Chippaux, 1999).

Os resultados combinados das reacções adversas em 551 pessoas que fizeram o tratamento com ivermectina, nas oito aldeias endémicas de oncocercose, indicaram que a ivermectina é suficientemente segura para ser usada no tratamento de grandes grupos populacionais. Reacções adversas

ocorreram, mas foram transitórias e resolvidas com sucesso, e sem recorrer a grandes terapêuticas de primeira linha ou quaisquer procedimentos cirúrgicos na fase inicial de monitorização. O desconforto que foi sentido por parte da população tratada, em resultado das reacções adversas induzidas pelo fármaco, foi mais que compensada pela melhoria da sua doença oftalmológica, e, concomitantemente, a associação com a diminuição do risco de desenvolvimento de patologia oncocercótica, que está em relação directa com a intensidade da infecção.

A incidência de reacções adversas está também relacionada com a intensidade da infecção, e a microfilarémia ocular. Isto significa que o benefício da ivermectina no tratamento destes grandes grupos de pessoas, será muito importante e nestas comunidades as reacções adversas serão também mais frequentes (Marshall, 1986). Será recomendado que o tratamento com ivermectina de grupos populacionais seja monitorizado, e envolva técnicos de saúde preparados, como médicos e enfermeiros, por um período mínimo de 72 horas (3 dias).

O tratamento de grandes grupos populacionais com a ivermectina, oferece grandes benefícios às pessoas vivendo em zonas endémicas de oncocercose, causando não só uma maior redução da microfilarémia, mas também uma regressão imediata das lesões precoces do segmento anterior dos olhos.

Um maior período de seguimento das pessoas observadas seria necessário, para determinar o impacte sobre o desenvolvimento das lesões oculares provocadas pela reinfeção parasitária das microfilárias no olho (Karam, 1987). Pela nossa observação oftalmológica, seria prudente e necessário tratar os doentes infectados em intervalos de tempo inferiores a um ano.

O benefício obtido com a ivermectina, sugere que o tratamento anual, pode não ser a forma mais adequada para prevenir a patologia ocular em grupos populacionais infectados com *onchocerca volvulus*, mas o tratamento intercalar entre os 3 meses e os 12 meses, pode ser recomendado, e nestas

circunstâncias, pelo menos nos anos iniciais deve ser extensivo a grandes grupos de comunidades (Etya'alé, 1998, Homeida, 2002).

A estimativa de um tratamento adequado em grande escala, a grandes grupos populacionais, as suas vantagens e benefícios, requerem um estudo por alguns anos. Contudo, o tratamento com ivermectina, em zonas de maior endemecidade da oncocercose, em intervalos anuais ou maiores, pode não ser a forma adequada de prevenir o aparecimento, e desenvolvimento da patologia ocular oncocercótica, sendo aconselhável e recomendado que nestas populações muito expostas à infecção e reinfecção o tratamento seja trimestral ou semestral, pelo menos nos primeiros anos, após o início do tratamento.

A ivermectina efectivamente mostrou ser eficaz na redução das queratites e iridociclites, contudo a sua eficácia em reduzir as lesões corioretinianas e prevenindo a baixa da acuidade visual na doença ocular oncocercótica, mantém incerta. A evidência da sua eficácia na redução da incidência de nevrite óptica e retracção do campo visual na oncocercose ocular é também duvidosa.

A doença danifica as estruturas anteriores, intermédias e posteriores do olho. Afecta também o nervo óptico. A Ivermectine pode prevenir os danos do segmento anterior do olho, mas a sua eficácia na prevenção da cegueira mantém-se incerta, pois o segmento posterior do olho, devido a estrutura histológica e funcional da coroideia e da retina, as células neurosensoriais destruídas não se regeneram, e ou cicatrizam do processo inflamatório ou continuam o processo inexorável degenerativo.

Não foi conclusiva a evidência de que o tratamento com Ivermectine é efectivo na prevenção das principais condições de cegueira provada pela Oncocercose.

Catarata, glaucoma, e uveíte posterior tem alta prevalência na oncocercose e são as principais causas de cegueira nas comunidades estudadas. É muito importante incorporar em todos os estudos o rastreio oftalmológico e o

tratamento das lesões oculares, para reduzir a morbilidade e mortalidade oculares oncocercóticas, no mais curto espaço de tempo.

Seria de equacionar a administração de ivermectine, em adolescentes e crianças a curto prazo, como uma prioridade, pois poder-se-ia prevenir o aparecimento da doença e promover o bem estar económico e social das populações vivendo em zonas endémicas.

O maior e mais importante problema de saúde pública verificado na oncocercose é a cegueira e a baixa da acuidade visual. Devem ser realizados mais estudos, não só com o objectivo de estudar as propriedades microfilaricidas do ivermectine, mas sobretudo considerar o seu efeito sobre as lesões do segmento posterior, particularmente a corioretinite e a sua eficácia na prevenção da baixa da acuidade visual.

Finalmente, cientistas e farmacologistas devem intensificar esforços para encontrar fármacos macrofilaricidas apropriados para eliminar as filárias adultas.

III – ONCOCERCOSE NA REPÚBLICA DA GUINÉ-BISSAU. IMAGENS DO PASSADO, DO PRESENTE E PARA O FUTURO

A todos os técnicos de saúde portugueses – médicos, biólogos, engenheiros, enfermeiros, sanitaristas, epidemiologistas – que ao longo de décadas deram o seu trabalho, e o seu voluntarismo e o seu humanismo, para o desenvolvimento dos cuidados de saúde e de bem estar dos povos carênciados de África.



CABUCA – O flagelo da cegueira



CABUCA - criança conduzindo um cego



Zona leste da República da Guiné-Bissau.
Placa indicando a zona endêmica da doença.



Placa com a indicação das causas e consequências da doença



Rio Geba – cascata de água límpida e cristalina (“estação das chuvas”)



Rio Corubal – Rápido de água transparente e bem oxigenada (“época do cacimbo”)



Rio Corubal – “Saltinho” – rápidos com condições ideais para a oviposição e desenvolvimento do vector (“época das chuvas”)



Rio Corubal – “Cossilinha” – zona de rápidos e cascatas (“época das chuvas”)



FULAMORY- Mulher sentada “esperando” pela picada do vector



Pescador do Rio Corubal – Profissão de risco



Rio Geba – Pescadores na faina



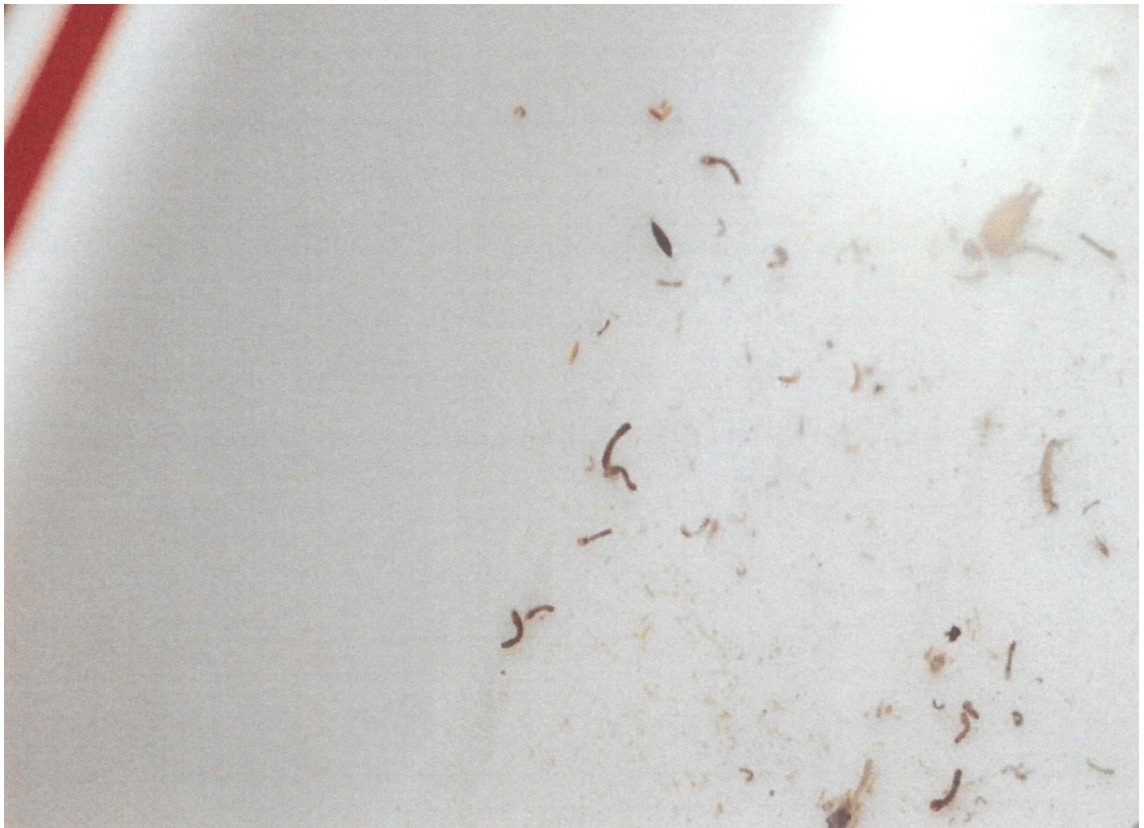
Rio Corubal – Captura de formas imaturas do vector e registo de dados bioecológicos
(Prof. A. Grácio)



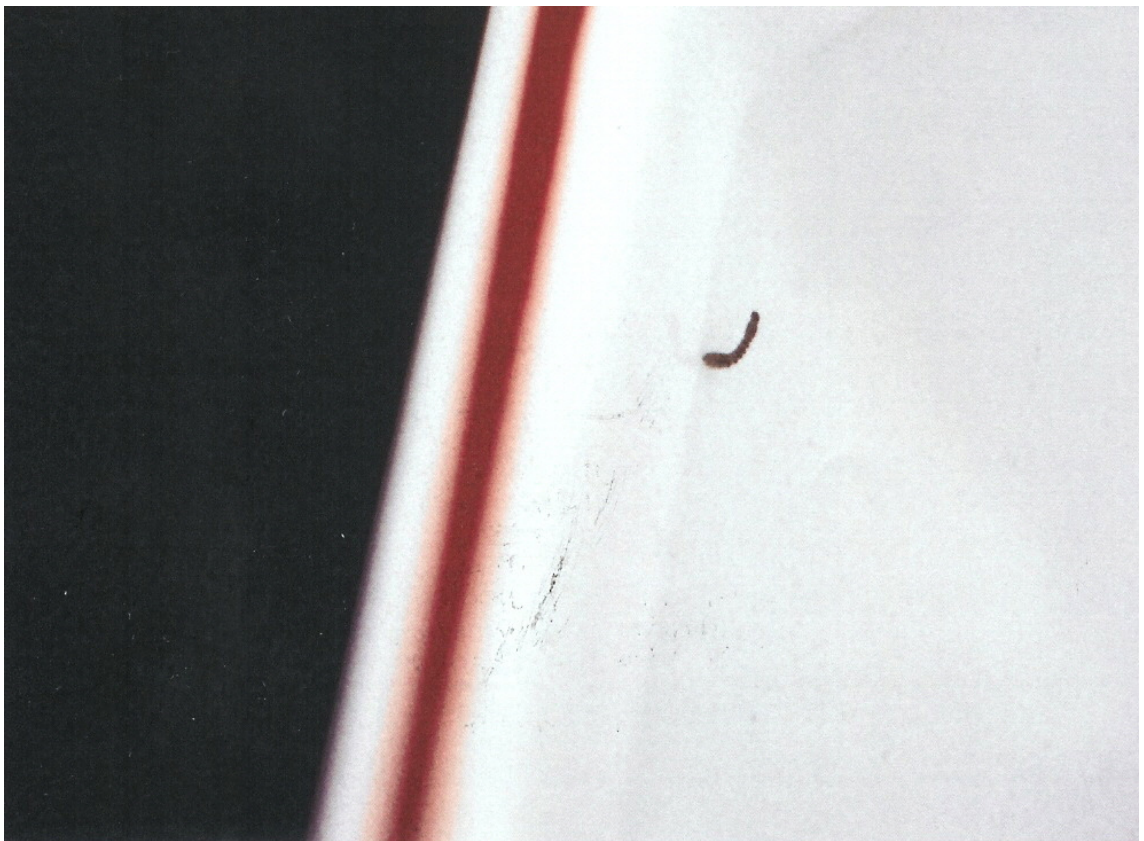
Pupas de *Simulium damnosum*



Pupas e larvas de *Simulium damnosum*



Larvas de *Simulium damnosum*



Larva de *Simulium damnosum*



“Mosca preta” – *Simulium damnosum*

(Prof. A. Grácio)

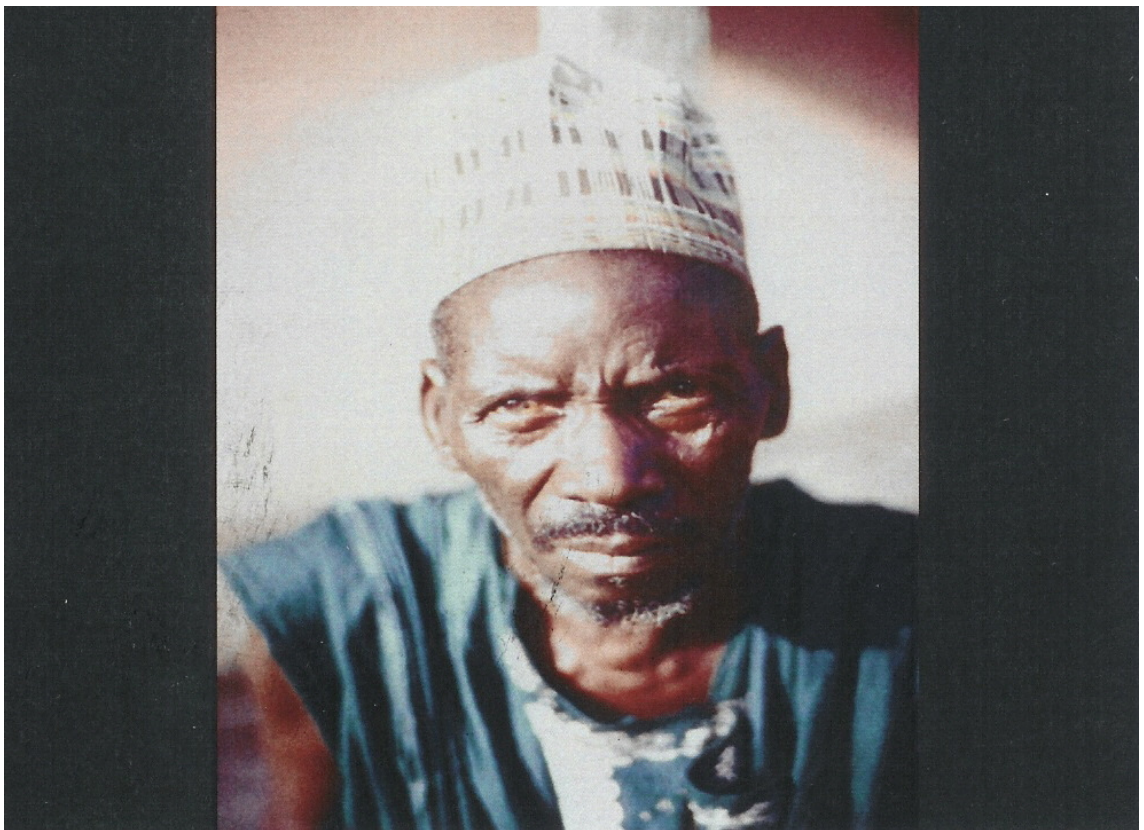


“Mosca preta” – *Simulium damnosum*

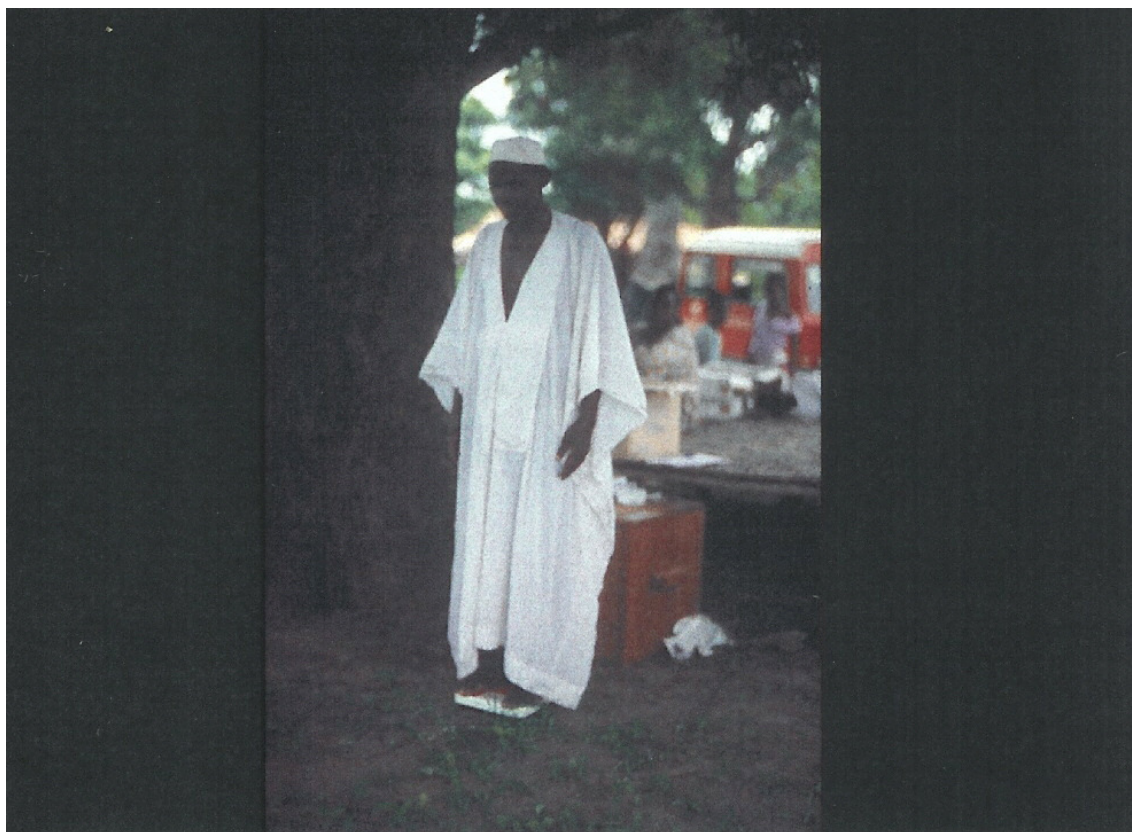
(Prof. A. Grácio)



Simulium damnosum adulto



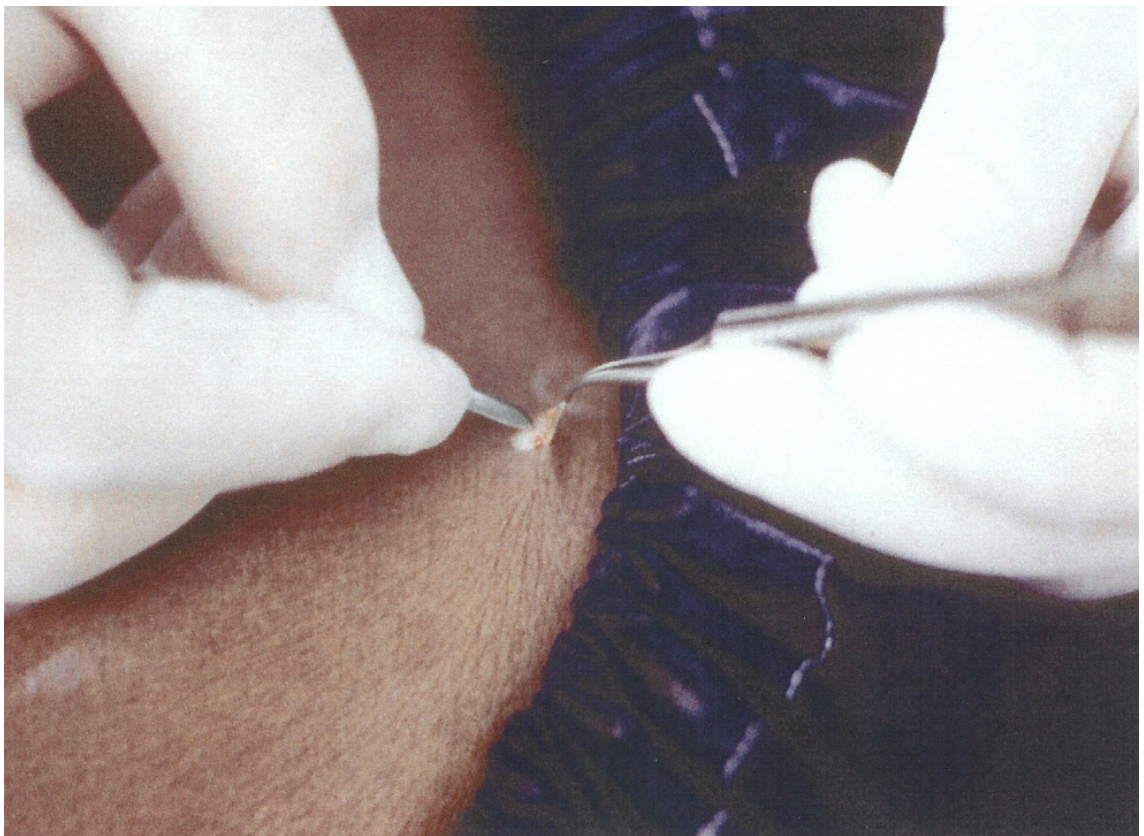
Cego com oncocercose – “o olhar no infinito e a esperança no futuro”



Determinação do peso



Determinação do peso



Biopsia cutânea na crista ilíaca



Local da biopsia cutânea



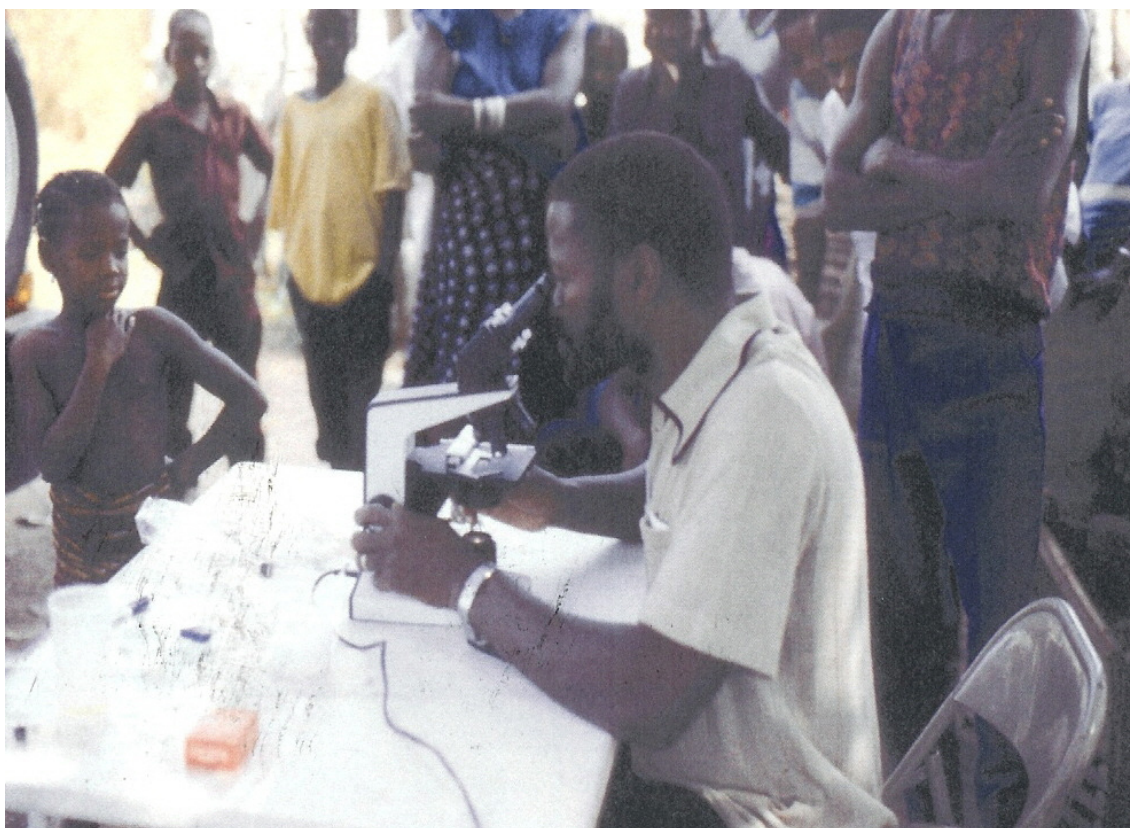
Biopsia cutânea no ombro



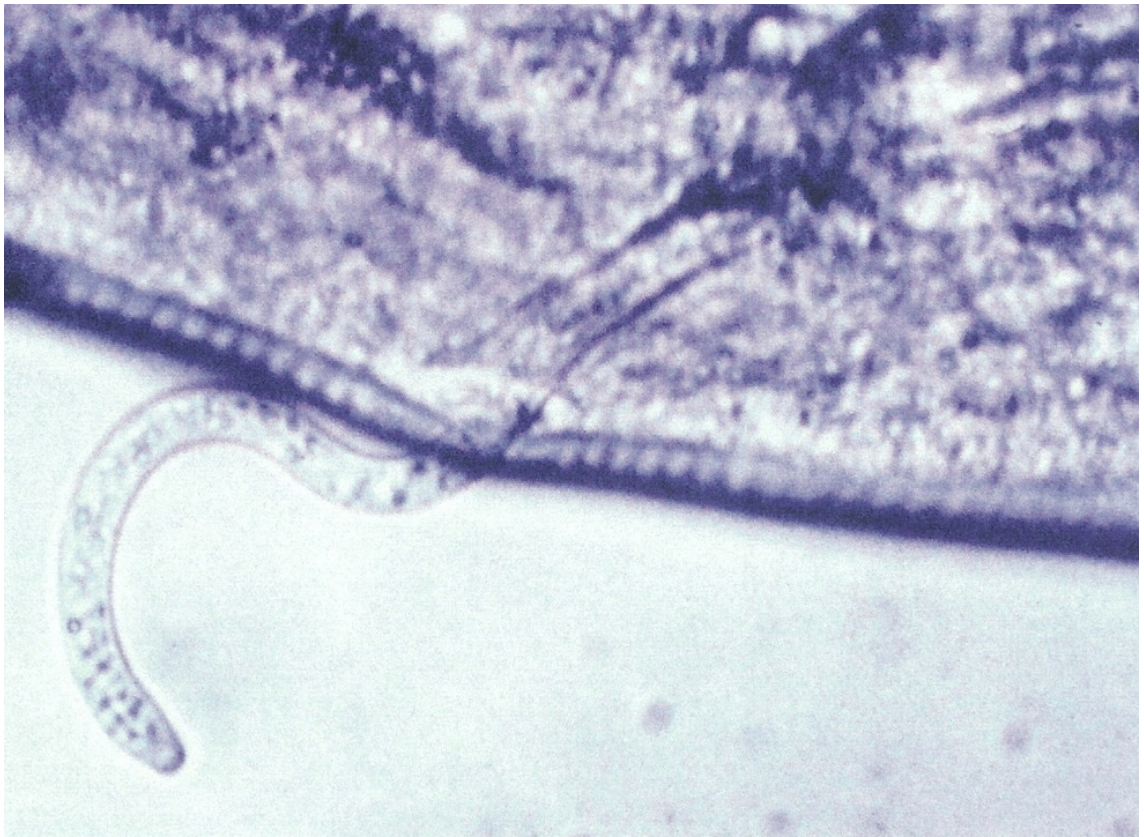
Preparação do retalho cutâneo



Lâminas com os retalhos cutâneos



Observação microscópica para pesquisa de microfilárias de *Onchocerca volvulus*



Onchocerca volvulus emergindo do retalho cutâneo (I.E.H.)



Microfilária de *Onchocerca volvulus*

(Prof. M.A. Grácio)



Palpação de oncocercoma



Oncocercoma na região frontal da cabeça



Oncocercoma



Oncocercoma



Alterações dérmicas



Alterações dérmicas – galeria filariana



Alterações dérmicas – pele de lagarto



Alterações dérmicas – pele de leopardo



Exame oftalmológico – Determinação da acuidade visual



Determinação da acuidade visual



Exame oftalmológico



Determinação da tensão intra-ocular pelo método da indentação



Espera da observação oftalmológica, com as pessoas com a cabeça inclinada, sob midríase, para contagem de microfilárias



Observação oftalmológica



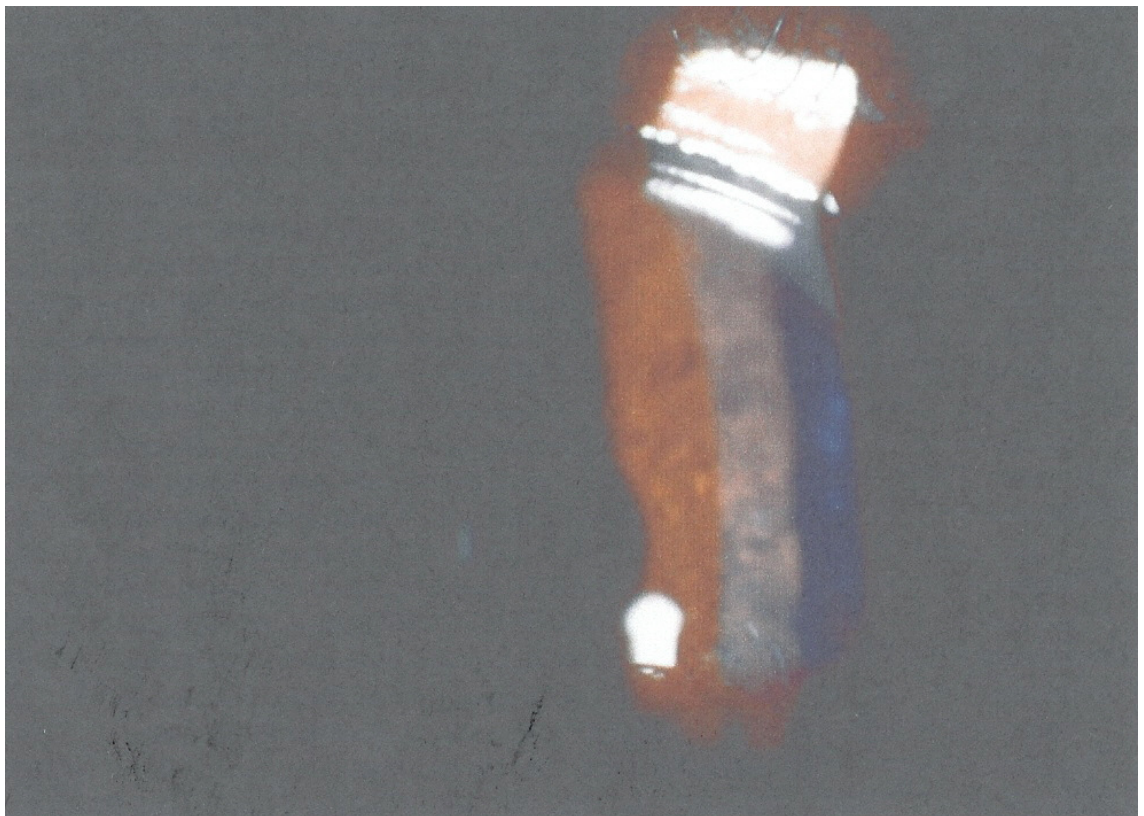
Microfilárias na câmara anterior (I.E.H.)



Iridociclite



Iridocyclite



Queratite punctata



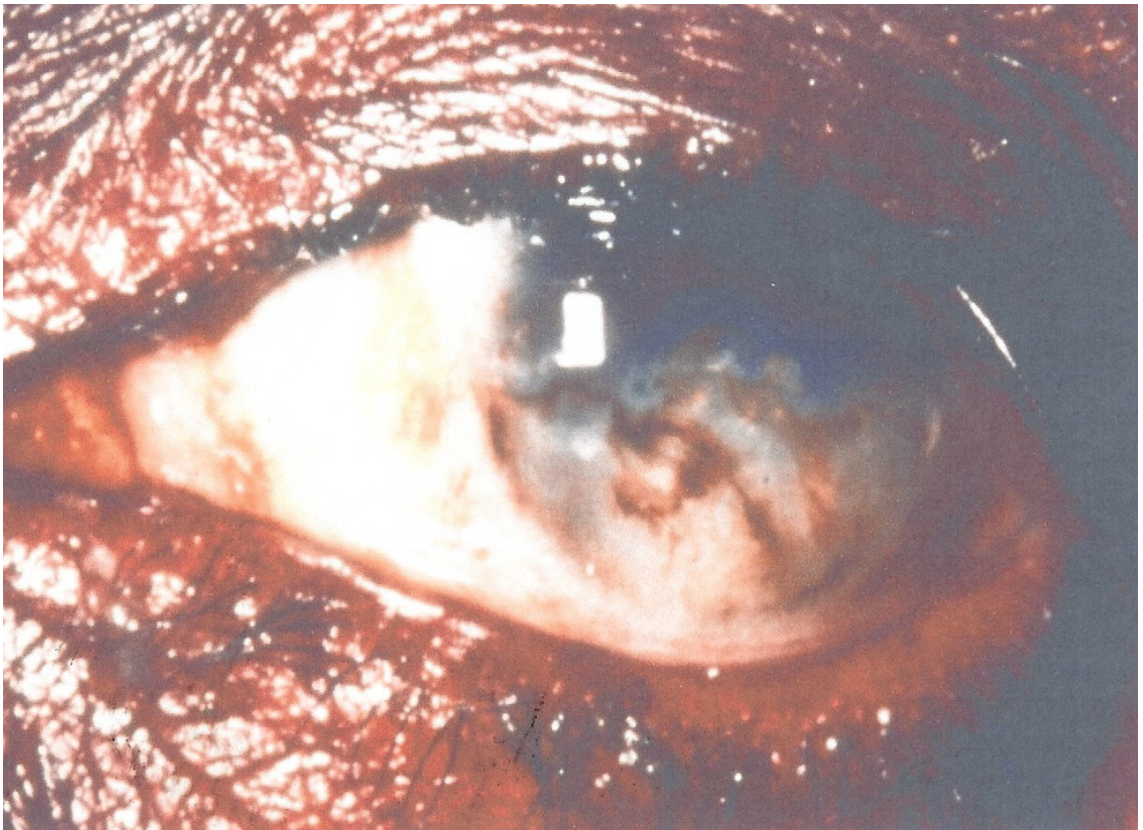
Queratitis punctata



Queratitis esclerosante



Queratitis esclerosante



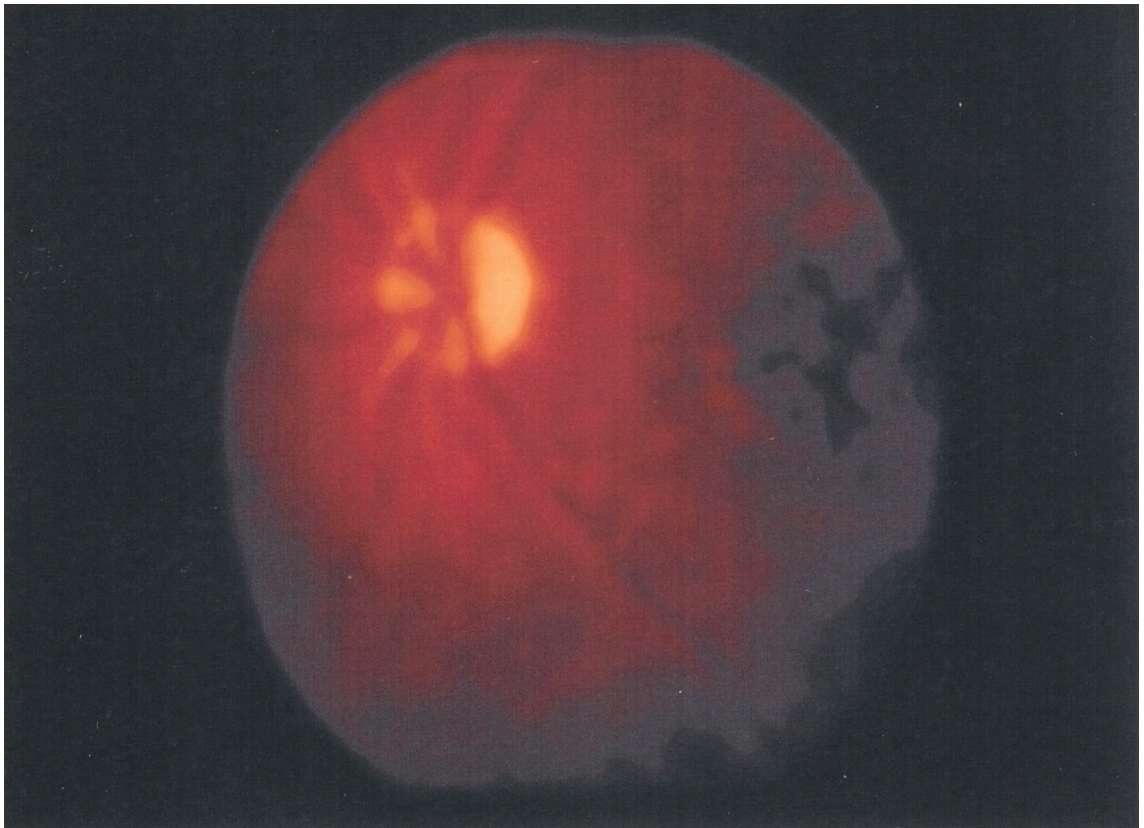
Queratitis esclerosante



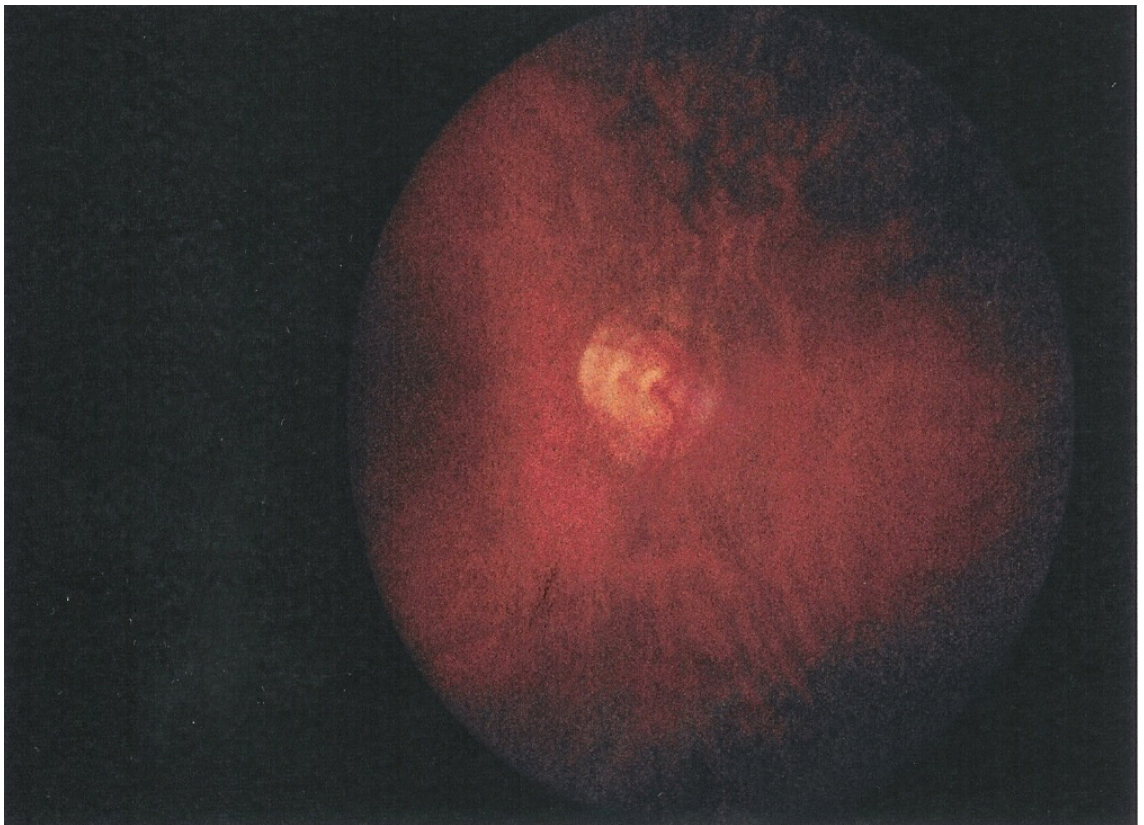
Catarata oncocercótica



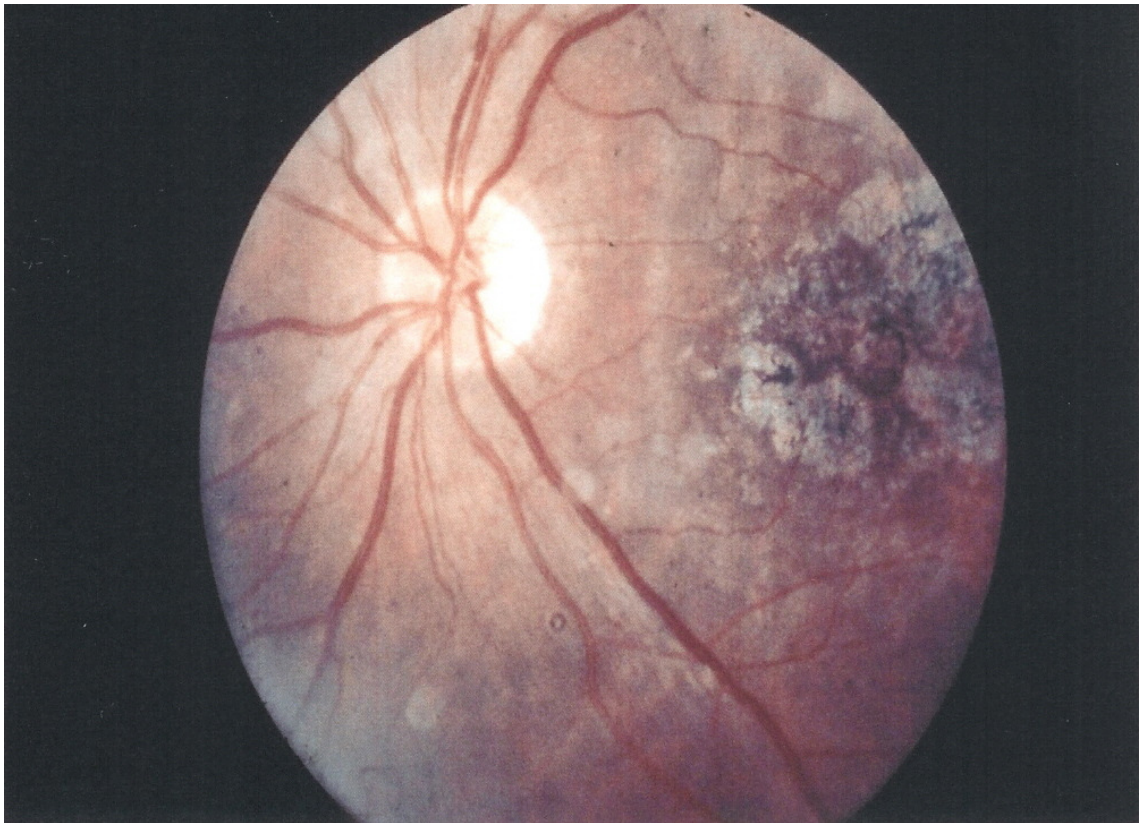
Catarata oncocercótica



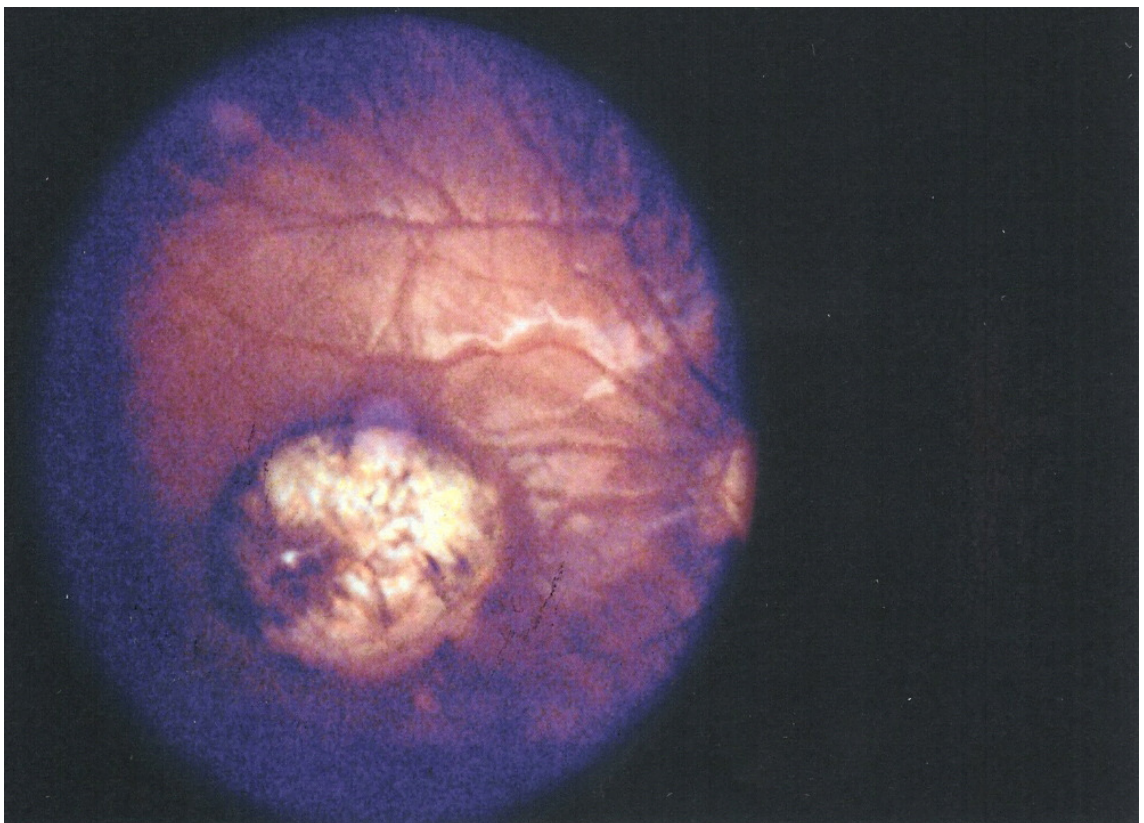
Corioretinite oncocercótica



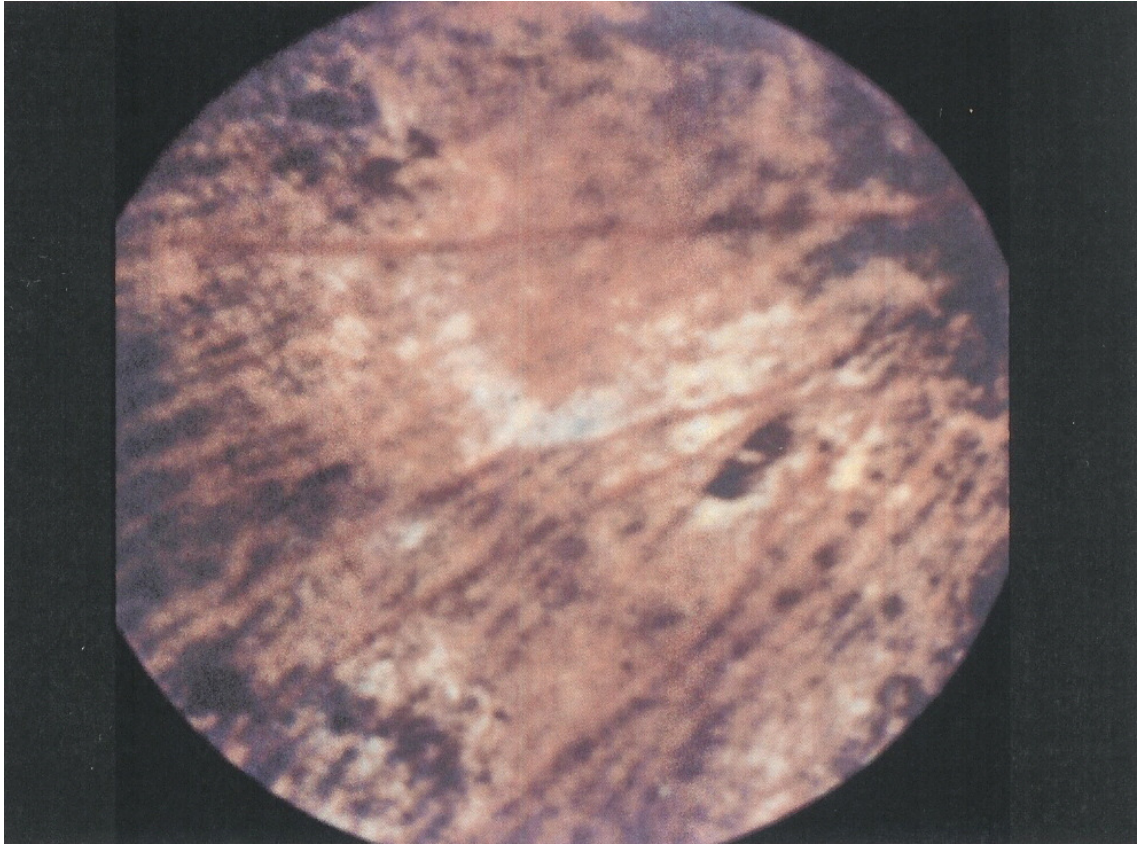
Corioretinite oncocercótica



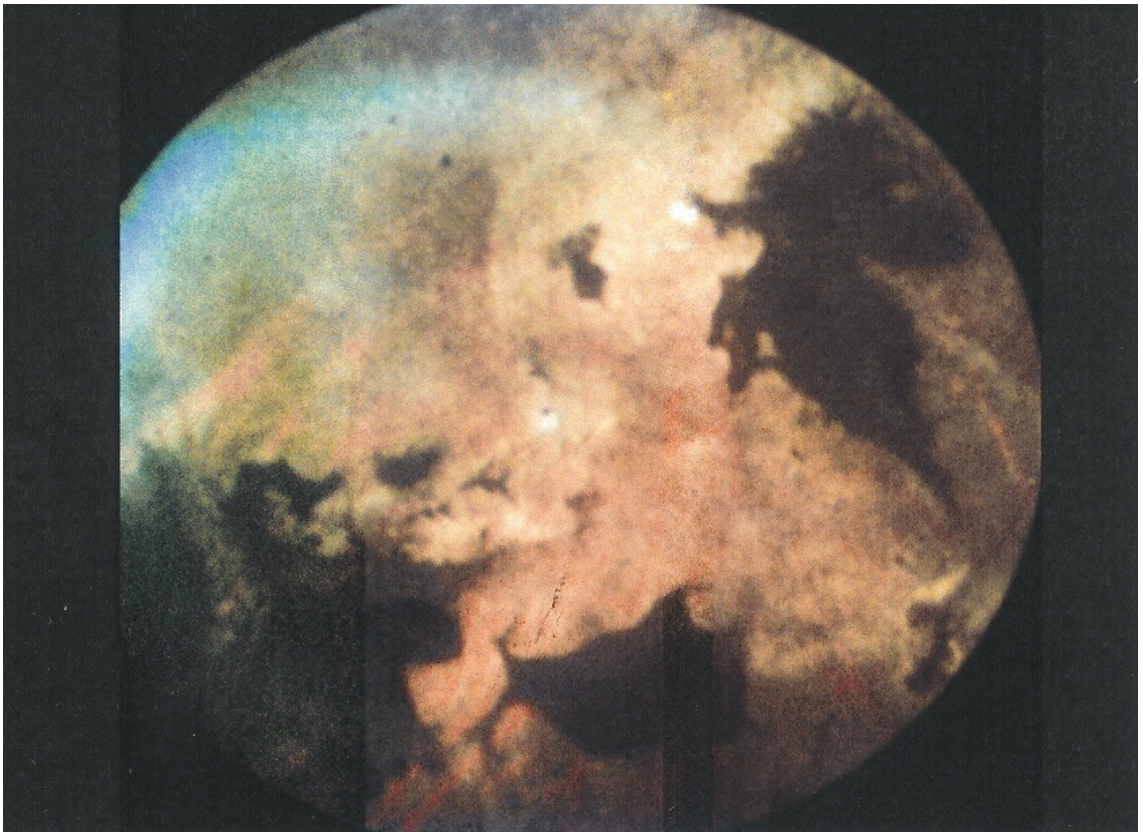
Corioretinite oncercótica



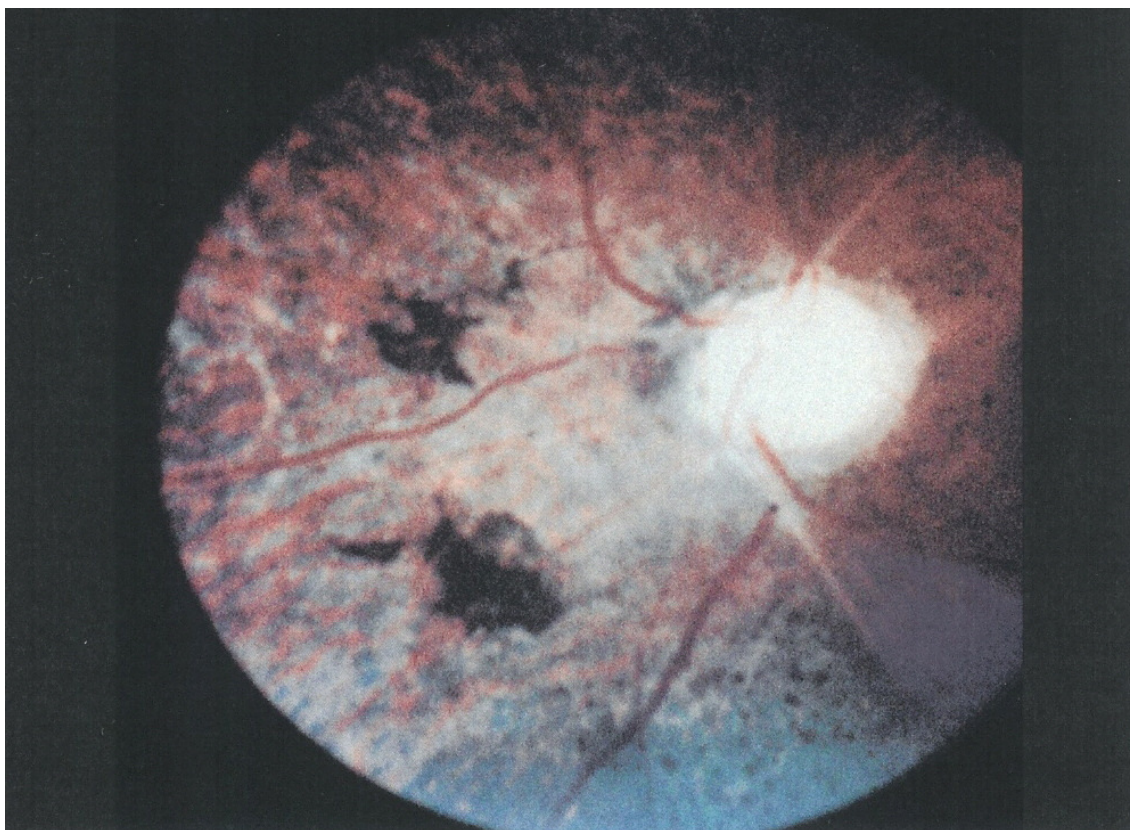
Corioretinite oncercótica



Corioretinite oncocercótica

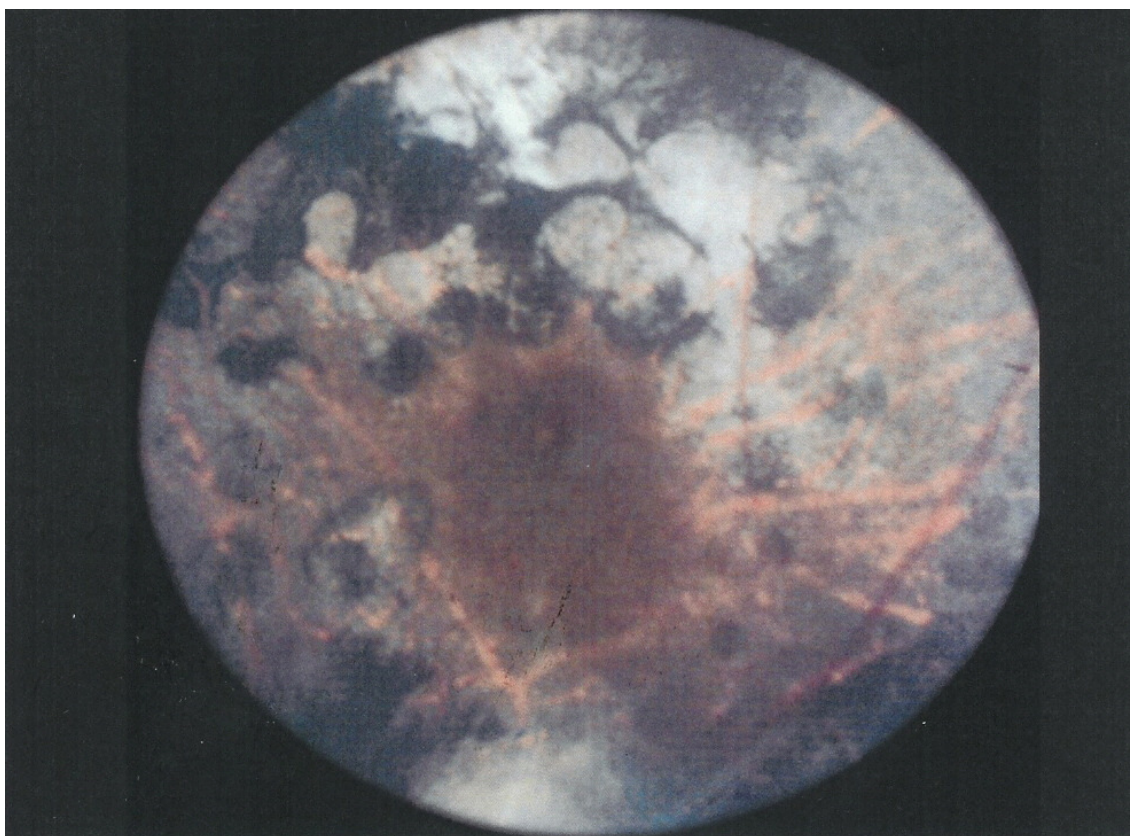


Corioretinite oncocercótica



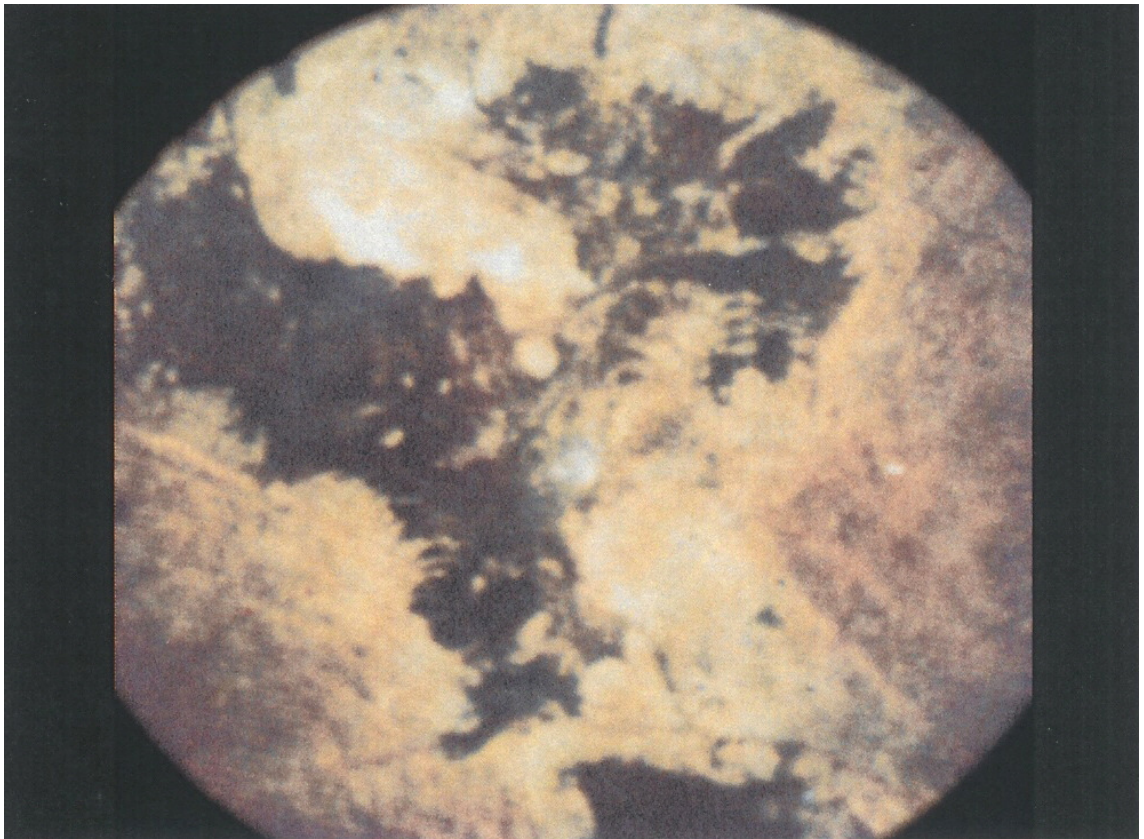
Corioretinite oncocercótica

(Dr. Diallo)



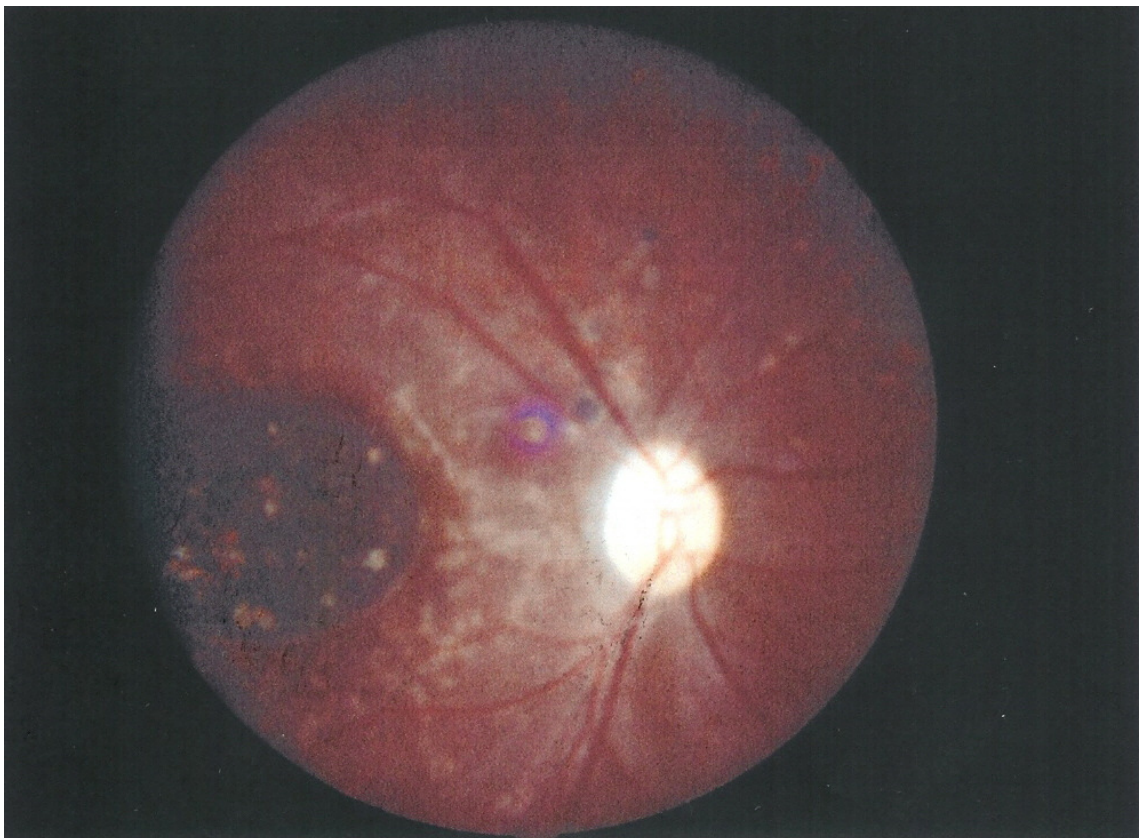
Corioretinite oncocercótica

(Dr. Diallo)

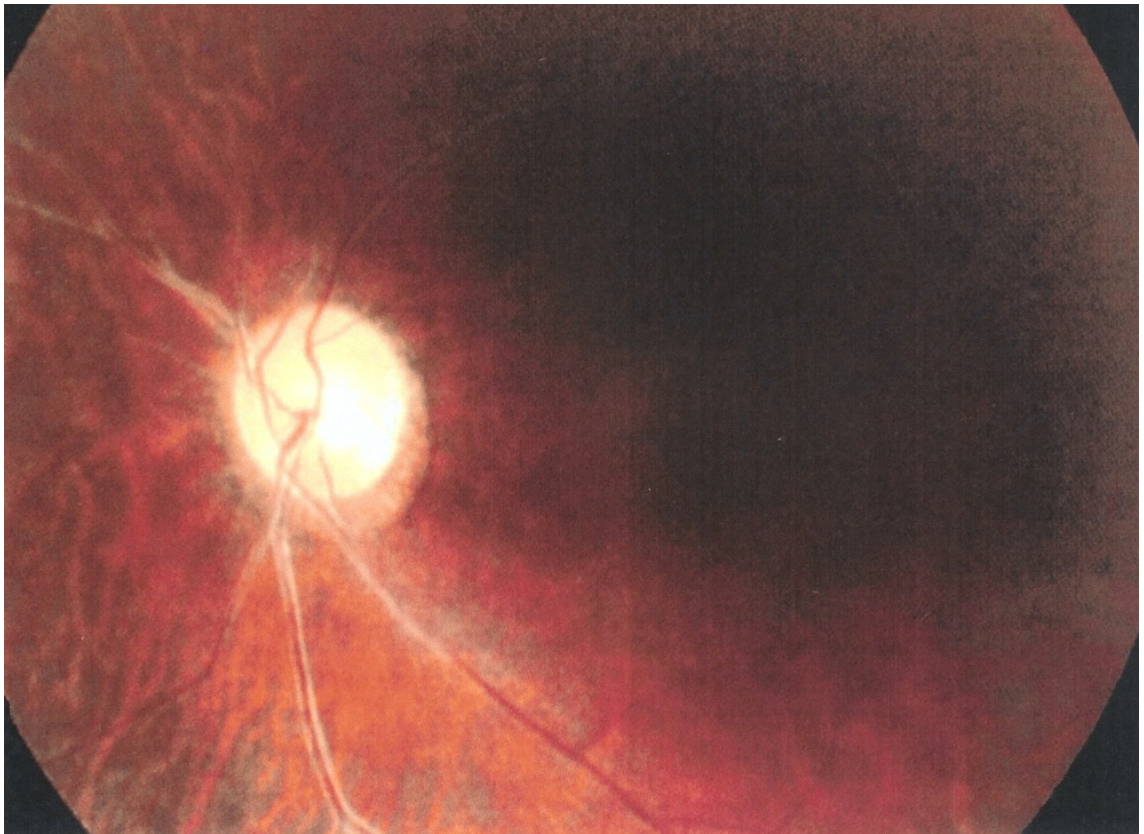


Corioretinite oncocercótica

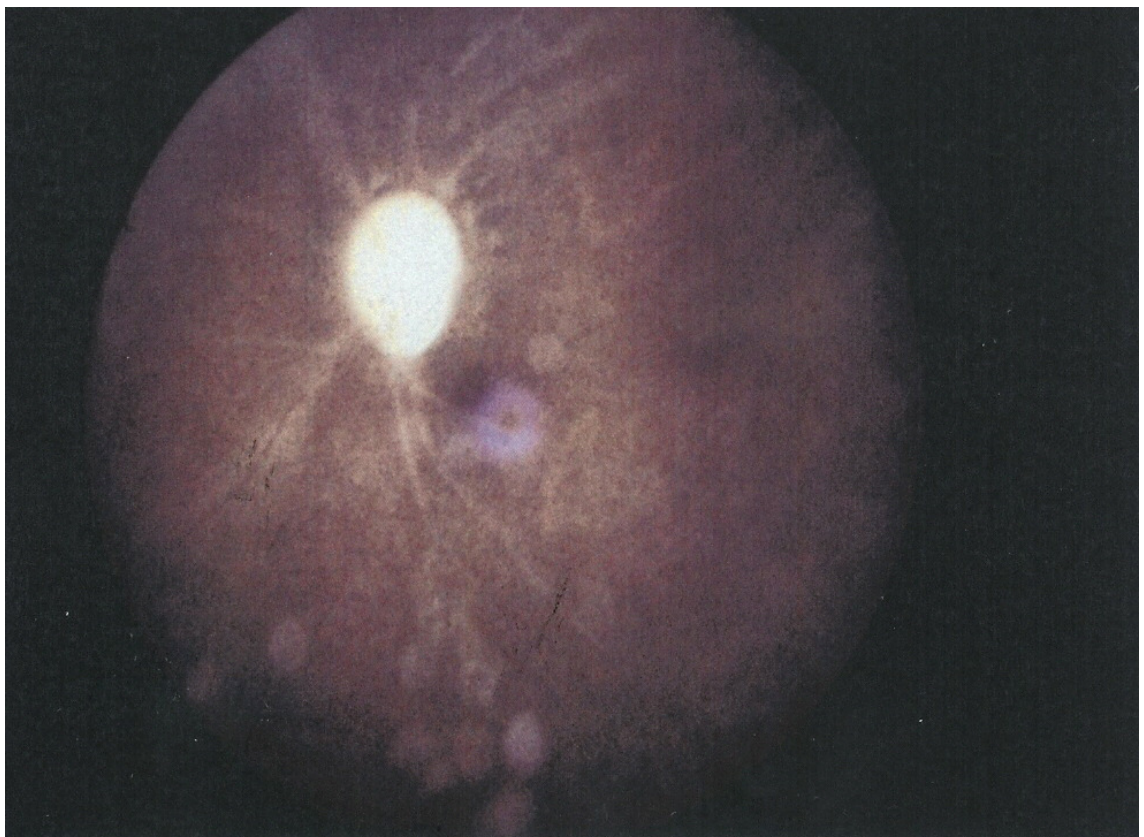
(Dr. Diallo)



Corioretinite e nevrite oncocercótica



Nevrite oncocercótica



Nevrite oncocercótica



Rio Geba – Pilar de medição de caudal construído nos anos de 1960.



Rio Geba – Acesso à estação medidora construída nos anos de 1960.



Rio Geba – Estação medidora, para a descarga de larvicidas nos anos de 1960.



Rio Geba – Estação medidora usada na luta anti-vectorial, com o caudal na “estação das chuvas”



Rio Geba – caudal na “estação do cacimbo”



Cego oncocercótico



SONACO – grupo de cegos oncocercóticos



Criança conduzindo um cego



“Homens grandes” do leste da República da Guiné-Bissau



Oncocercose – Esperança no futuro

IV - FORMULÁRIOS DE REGISTO

FOLHA DE REGISTO INDIVIDUAL

ALDEIA _____

SECTOR _____

DATA ____/____/____ NÚMERO _____

NOME _____

SEXO M F IDADE _____ PESO _____

1 – ONCOCERCOMAS S N LOCAL _____

2 – DERMATITE ONCOCERCÓTICA S N

- Alterações precoces S N
- Galeria filariana S N
- Dermatite inicial S N
- Despigmentação tardia S N
- Atrofia S N
- Edema S N

3 – MICROFILÁRIAS CUTÂNEAS S N

SE SIM – NÚMERO _____

4 – LINFADENITE S N

EXAME OFTALMOLÓGICO

VISÕES (S/C) OD ____/10

OE _____/10

EXAME OCULAR EXTERNO

- Normal S N

- Lesões S N

Quais _____

CONJUNTIVA

- Normal S N

- Lesões S N

Quais _____

CORNEA

- Normal S N

- Lesões S N

Quais _____

QUERATITE PUNCTATA

- Ausente S N

- Recente S N

- Avançada S N

QUERATITE ESCLEROSANTE

- Ausente S N

- Recente S N

	• Avançada	S	N
CAMARA ANTERIOR			
	• Normal	S	N
	• Lesões	S	N
	Quais _____		
IRIDOCICLITE			
	• Ausente	S	N
	• Recente	S	N
	• Avançada	S	N
RETINA E VÍTREO			
	• Normal	S	N
	• Lesões	S	N
	Quais _____		
CORIORETINITE			
	• Ausente	S	N
	• Recente	S	N
	• Avançada	S	N
NEVRITE ÓPTICA			
	• Ausente	S	N
	• Recente	S	N
	• Avançada	S	N
TENSÃO OCULAR			
	_____ / ____ ____ mm Hg		

GLAUCOMA

S

N

4

MICROFILÁRIAS NO OLHO

CORNEA

S

N

MORTAS

S

N

Nº _____

VIVAS

S

N

Nº _____

CAMARA ANTERIOR

S

N

MORTAS

S

N

Nº _____

VIVAS

S

N

Nº _____

TRATAMENTO

TRATAMENTO COM IVERMECTINA (150 μg / Kg)

S N

DOSE _____ mcg

Nº de comprimidos _____ / _____ .

ESTUDO DAS REACÇÕES ADVERSAS

ALDEIA _____

SECTOR _____

DATA ____/____/____ NÚMERO _____

NOME _____

SEXO M F IDADE _____ PESO _____

DOSE DE IVERMECTINE _____ mcg

Nº de comprimidos ____/____.

REACÇÕES ADVERSAS S N

SE SIM QUAIS: _____

DOLOROSAS S M G

CEFALEIAS S M G

ARTICULARES S M G

MUSCULARES S M G

GENERALIZADAS S M G

DORES GENITAIS S M G

EDEMA S M G

FEBRE	S	N	
EDEMAS	S	M	G
MEMBROS	S	M	G
CUTÂNEAS	S	M	G
PRURIDO	S	M	G
“RASH”	S	M	G
OCULARES	S	N	
DOR	S	M	G
OLHO VERMELHO	S	M	G
EPÍFORA	S	M	G
HIPOTENSÃO	S	M	G
DISPNEIA	S	M	G
ASMA	S	M	G
ANOREXIA	S	M	G
NAUSEA	S	M	G
VÓMITO	S	M	G
ENJOO	S	M	G
INSÔNIA	S	M	G

V - BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Abanobi O.C., Edungbola L.D., Obiri A., Nwoke B.E.B. Onchocercal nodules; prevalence and the practice of lay nodulectomy in *Mballa, Isnochi Abia State, Nigeria*. *Nig J Parasitol* 1970; 20: 45-50.

Abbey D., Withworth J.A., Eckstein M., et al.- The effects of multiple doses of ivermectin on ocular onchocerciasis. A six-year follow-up. *Ophthalmology* 1996; 103:101-108

Abbey S.W., Abbey S.D. Onchocerciasis In Iri., Kaduna State, Nigeria; *National Investigation. J.Med Lab Sci* 1992; 2: 1-6.

Abiose A., Homeida M., Liese B., Molyneux D., Remme H., Onchocerciasis control strategies. *Lancet* 2000; 356: 1523-4.

Abiose A., Jones B.R., Cousens S.N., Murdoch I., Cassels-Brown A., Babalola O.E., et al. Reduction in incidence of optic nerve disease with annual ivermectin to control onchocerciasis. *Lancet* 1993; 341:153-54.

Abiose A., Jones B.R., Cousens S.N., Murdoch I., Cassels-Brown A., Babalola O.E., et al. Reduction in incidence of optic nerve disease with annual ivermectin control onchocerciasis. *Lancet* 1993; 341:130-4.

Abiose A., Murdoch I., Babalola O.E., Cousens S., Liman ., Onyema .J, et al. The distribution and aetiology of blindness and visual impairment in mesoendemic onchocercal communities in Kaduna State, Nigéria. *Brit J Ophthalmol* 1994; 78 (1):8-13.

Abiose A.. Onchocercal eye disease and the impact of Mectizan treatment. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998; 92 (S-1): S11-S22

Abreu M.M., Marini A. Contribuição para o estudo da oncocercose na Guiné Portuguesa (Foco do Rio Corubal). *Bol. Cul. Guiné Port.* 1964, 19:433-453 (also published in *Ver. Est. Ger. Univ. Moçambique*, 1964; 1:3-23)

10. Abreu MM, Marini A Contribuição para o estudo dos Simuliidae (Diptera: Nematocera) da Guiné Portuguesa. Estudo realizado na bacia hidrográfica do Rio Corubal) *Bol. Cul. Guiné Port.* 1965; 20:35-65
Akogun O.B., Akogun M.K., Audu Z. Community-perceived benefits of ivermectin treatment in north-eastern Nigeria. *Soc. Sc. Med.* 2000; 50 (10):1451-56.
Akogun, O.B., Audu Z., Weiss M.G., Adelakum A.O., Akoh,J.I., Akogun M.K., Remme H., Kale O.. Community-directed treatment of onchocerciasis with ivermectin in Takum, Nigeria. *Trop Med Internat Health*,2001; 6, 232-243.
Akpala C., Okonkwo P.O., Nwagbo D. and Nwakoby B.. Comparison of three strategies for mass distribution of ivermectin in Achi, Nigeria. *Ann. of Trop. Med. and Parasitol.*, 1993; 87, 399-402.
Akpoboua K.L.B., Hougard J.M., Agoua H. et Coll, L'importnce et le role des épandages larvicides au sol dans l'aire du programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'ouest. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994; 87: 278-282
Albiez E.J., Büttner D.W.,Duke B.O.L.,Diagnosis and extirpayion of nodules in human onchocerciasis. *Trop. Med. Parasitol.* 1988; 39:331-46
Alley W.S., van Ootmarssen G., Boatin B., Nagelkerke N., Plaisier A., Remme H.J., Lazdins J., Borsboom G.J. and Habbema J.D. Macrofilariicides and onchocerciasis control, mathematical modelling of the prospects for elimination *BMC Public Health* 2001; 1 (i): 12
Altman D.G., Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *Brit. Med. J* 1996; 313:570-571
Amazigo U.O. and Obikeze, D.S. Socio-cultural Factors Associated with prevalence and Intensity of Onchocerciasis and Onchodermatitis among Adolescent Girls in Rural Nigeria. Geneva. WHO.1991.
Amazigo U.O. Detrimental effects of onchocerciasis on marriage age and breast-fending. *Trop. and Geograph. Med.*, 1994; 46, 322-325.
20. Amazigo U.V., Brieger W.R., Katabarwa M., Akogun O., Ntep M., Boatin B., N'doyo J., Norna M. and Sékétéli A. The challenges of community-directed treatment with ivermectin (CDTI) within the African Programme for

Onchocerciasis Control (APOC). *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2002a; 96 (Suppl. 1), S41-S58

Amazigo U.V., Obono O.M., Dadzie K.Y., Remme J., Jiya J., Ndyomugenyi R., ROUNGOU J.B. Norna M. and Sékétéli A. Monitoring community-directed treatment programmes for sustainability: lessons from the African Programme for Onchocerciasis Control (APOC). *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2002b; 96 (Suppl. 1), S75-S92

Anderson J., Fuglsang H., Bird A.C.-The morphology of posterior segment lesions of the eye in patients with onchocerciasis. *Trans.R.Soc. Trop.Med.Hyg.* 1976; 70:378-395.

Anderson J., Fuglsang H., Hamilton P.J.S., Marshall T.F. de C., Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic. II. Comparison of onchocerciasis in rainforest and sudan-savanna. *Trans.R.Soc. Trop.Med.Hyg.*, 1974; 68, 209-222

Anderson J., Fuglsang H., Marshal Y.F. Studies on onchocerciasis in the United Cameroon Republic III. A four year follow up of 6 rainforest and 6 Sudan Savana Villages. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976; 70: 362-73.

Anon. The Mectizan Donation Program Community – based mass treatment of Onchocerciasis: Program Information. Atlanta, GA; *Mectizan Donation Program* 2000.

Antunes, A.B.S.. Susceptibilidade à tuberculose: Factores ambientais e genéticos, incluindo infecção por V.I.H.-2, numa população rural (sector de Nhacra) na República da Guiné-Bissau. Tese de doutoramento 2002.

Apple D.J., Sims J. Harold Ridley and the invention of the intraocular lens. *Survey of Ophthalmology* 1996; 40: 279-292

Armitage P., Statistical methods in medical research. 1971, *Blackwell, Oxford*

Awadzi K., Dadzie K.Y., Schultz-Key H., Gilles H.M., Fulford A.J. and Aziz, M.A. The chemotherapy of onchocerciasis. XI: A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in northern Ghana. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1986; 80, 433-422.

- 30.** Awadzi K., Dadzie K.Y., Schulz-Key H., Haddock D.R.W. and Giles H.M. The chemotherapy of onchocerciasis. X. An assessment of four single

- dose treatment regimes of MK – 933 (Ivermectin) in human onchocerciasis *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1985; 79(1):63-78
- Aziz M.A. et Porta M. Un novel anti-parasitaire: l'Ivermectine. *Journées de l'Hôpital Claude Bernard, Paris, 22-23 octobre 1982; La Française d'Édition et d'Imprimerie*, p. 221-226
- Aziz M.A., Diallo S., Lariviere M., Diop I.M., Porta M. and Gaxott P. Ivermectin in onchocerciasis *Lancet*, 1982a ii: 1456-1457
- Aziz M.A., Diallo S., Diop I.M., Lariviere M. and Porta M. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis *Lancet*, 1982a ii: 171-173
- Baker R., Guillet P., Seketelli A., Poudiougou P., Boakye D., Wilson M. and Bissan Y. Progress in controlling the reinvasion of windborne vectors into the western area of the Onchocerciasis Control Programme in West Africa *Phil Trans R. Soc. Lond.*, 1990; B 328:731-750
- Basañez M.G., Boussinesq M., Prod'hon J. et al. Density – dependent processes in the transmission of human onchocerciasis: intensity of *microfilariae* in the skin and their uptake by the *simuliid* hant. *Parasitology* 1994; 108: 115-127
- Basañez M.G., Rodriguez-Perez M.A., Reyes-Villanueva F., et al. Determination of sample sizes for the estimation of *Onchocerca volvulus* (*Filarioida: Onchocercidae*). Infection rates in biting populations and its application to Ivermectin Control Programs. *J. Med. Entomol.* 1998; 35 (5): 745-757
- Basañez M.G., Ricardés-Esquinea J. Models for the population biology and Control of human onchocerciasis. *Parasitol.* 2001; 17: 430-433
- Begg C., Cho M., Eastwood S., Horton R., Moher D., Olkin I. et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Journal American Med. Association*, 1996; 276 (8): 637-639
- Benton B. Economic impact of onchocerciasis control through the African Programme for Onchocerciasis Control: an overview *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1998; 92 (Suppl. 1): S33-S39
40. Benton B., Bump J., Sékétéli A. and Liese B.. Partnership and promise: evolution of the African river-blindness campaigns. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2002; 96 (suppl 1), 5-14

- Berghout E. Onchocerciasis and glaucoma in the forest area of Ghana. *Trop. O. Med.* 1973; 25:233-7
- Blacklock D.B. The further development of *Onchocerca volvulus* Leuckart in *Simulium damnosum* Theob. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1926 b; 20: 203-218
- Bland J. A decade of oncho control *World Health* 1985 October; 1-27
- Boatin B., Molineux D.H., Hougard J.M. et al.- Patterns of epidemiology and control of onchocerciasis in West Africa. *J. Helminthol.* 1997; 71:91-101.
- Boatin B.A., Hougard J.M., Alley E.S., Akpoboua I.K., Yámeogo L., Dembélé N., Sékétéli A., Dadzie, K.Y. The impact of Mectizan on the transmission of onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1998; 92 (Supl.1), S46-S60
- Borsboom G.J.J.M., Boatin B.A., Nagelkerke N.J.D., Agona H., Akpobona K.L.B., Alley E.W.S., Bissan Y., Renz A., Yanuogo L., Remme J. and Hablema J.D. Impact of ivermectin on onchocerciasis transmission: assessing the empirical evidence that repeated ivermectin mass treatments may lead to elimination /eradication in West Africa. *Filaria Journal.* 2003; 2: 8,1-25
- Boussinesq M. L'onchocercose Humaine en Afrique. *Méd. Trop.* 1997; 57:389-400
- Boussinesq M., Lafleur C., Auduge A., et al.- Effect of ivermectin on ocular onchocerciasis: analysis of serial fundus photographs in Cameroon. *Am.J.Trop. Med.Hyg* 1994; 51 Suppl.188-189 (abstract).
- Boussinesq M., Prod'hon J. and Chippaux J.P. *Onchocerca volvulus*: Striking decrease in transmission in the Vina valley (Cameroon) after eight annual large scale ivermectin treatments *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997; 91:82-86
50. Boussinesq, M. and Gardon, J. La resistance de *Onchocerca volvulus* à l'ivermectine: une éventualité à considérer. *Ann. Inst. Pasteur*, 1999; 10, 81-91
- Brabin L. Factors affecting the differential susceptibility of males and females to onchocerciasis. *Acta Leidensia*, 1990; 59: 413-426
- Brieger W.R., Awedoba A.K., Eneanya C.I., Hagan M., Okello D., Ogbuagu K.F., Osanga O.O. and Ovuga E.B.L. The effect of ivermectin on

- onchocercal skin disease and severe, itching: results of a multi-centre trial *Trop. Med. Inter. Health*, 1998; 3:951-961
- Brieger W.R., Oshiname F.O. and Ososanya O.O. Stigma associated with onchocercal skin disease among those affected near the Ofiki and Oyan Rivers in western Nigeria. *Soc. Sc. Med.*, 1998; 47, 841-842
- Brown A.W.A. A survey of *Simulium* control in Africa *Bulletin of the World Health Organization*, 1962; 27:511-527
- Brown K.R. and Neu D.C. Ivermectin – clinical trial and treatment schedules in onchocerciasis *Acta Leidensia*, 1990; 59:169-175
- Brown, A.W.A. *Onchocerciasis: Symptomatology, Pathology, Diagnosis*. Geneva; *World Health Organisation*, 1962
- Buck A., Onchocerciasis, in *Epidemiology and Community Health in Warm Climate Countries*. Cruickshank R, KL Standard, HBL Russel, Eds., Churchill Livingstone, London, 1976; 263-229
- Buck A.A. *Onchocerciasis: Symptomatology, pathology, diagnosis* Geneva: *World Health Organization*, 1974
- Budden F.H. Comparative study of ocular onchocerciasis in savanna and rainforest. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1963; 57: 64-70
60. Budden F.H. Incidence of human infection with onchocerciasis in different communities in relation to the incidence and type of the ocular lesions. *Brit. J. Ophthalmol.* 1955; 321-332
- Budden F.H. Natural History of Onchocerciasis. *British J. Ophthalmol.*, 1957; 41:214-227
- Budden F.H. The natural history of ocular onchocerciasis over a period of 14-15 years and the effect on this of a single course of suramin therapy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1976; 70:484-491
- Burnham G., Onchocerciasis. *Lancet* 1998; 351:1341-1346
- Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O., Albers-Schonberg G., Jacob T.A. Ivermectin: A potent new antiparasitic agent *Science* 1986; 231:740-42
- Campbell WC, Ivermectin: an update *Parasitol Today* 1985; 1:10-16
- Chan C.C., Ottesen E.A., Awadzi K., Badu R., Nussenblatt R.B. Immunopathology of ocular onchocerciasis I: inflammatory cells infiltrating the anterior segment. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 367-73

Chijioke C.P., Factors affecting adverse event reporting during mass ivermectin treatment for onchocerciasis. *Acta Tropica*, 2000; 76: 169-173

Chijioke C.P., Okonkwo P.O. Adverse events following mass ivermectin therapy for onchocerciasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992; 86(3): 284-6.

Chippaux J., Boussinesq M., Fobi G., Lafieur C., Audugue A., Banos M.J., et al. Effect of repeated ivermectin treatments on ocular onchocerciasis evaluation after six to eight dosings. *Ophthalmic Epidemiol.* 1999; 6 (4):229-246

70. Chippaux J., Boussinesq M., Gardon J., Gardon-Wendel N. and Ernoult J.C. Severe adverse reaction risk during mass treatment with ivermectin in loiasis endemic areas. *Parasit. Today*; 1996; 12:448-450

Chippaux J.P., Gardon-Wendel N., Gardon J. Ernoult J.C.- Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993; 87:318

Chippaux JP, Boussinesq M, Prod'Hon J.- Apport de ivermectine dans le contrôle de l'onchocercose. *Cahiers Santé* 1995; 5:149-158

Clark J., The state, popular participation, and the voluntary sector. *World Development*, 1995; 23, 593-601

Committee on onchocerciasis control: WHO.Tech.Rep.Ser.852, WHO, Geneva 2000

Connor D.H.Palmiere J.R.-Blackfly bites, onchocerciasis and leopard skin. *Trans R.. Soc Trop.Med.Hyg.*1985; 79:415-417

Cooper P.J., Guderian R.H., Proano R., Taylor D.W.,. The pathogenesis of chorioretinal disease in onchocerciasis .*Parasit. Today* 1997 ; 13:94-8

Coulaud J.P., Lariviere M., Aziz M.A., Gervais M.C., Gaxote P., Deluol A.M. and Cenac J., Ivermectin in onchocerciasis *Lancet*, 1984; ii: 8401

Coulaud J.P., Lariviere M., Gervais M.C., Gaxote P., Aziz A, Deloul A.M., Cerac J.. Traitements de l'onchocercose humaine par l'ivermectine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.* 1983; 76:681-688

Cousens S.N., Cassels-Brown A., Murdoch I., Babalola O.E., Jatau D., Alexander N.D.E., et al . Impact of annual dosing with ivermectin on progression of onchocercal visual field loss. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75 (3):229-236.

80. Cupp E.W. Treatment of onchocerciasis with ivermectin in Central America
Parasit. Today 1992; 8:212-4
- Dadzie K.Y., Awadzi K., Bird A.C., Schulz-Key H. Ofhtalmological results from a placebo controlled comparative 3-dose ivermectin study in the treatment of onchocerciasis. *Trop. Med. Parasitol.*, 1989; 40 (3) :355-360.
- Dadzie K.Y., Remme J., Alley E.S., de Sole G. Changes in ocular onchocerciasis four and twelve months after community- based treatment with ivermectin in a holoendemic onchocerciasis focus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990; 84(19):103-8
- Dadzie K.Y., Remme J., Bake R.H., Rolland A., Thylefors B. Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. II. West African rainforest foci of the vector *Simulium sanctipauli*, *Trop. Med. Parisitol.* 1990; 41: 376-2.
- Dadzie K.Y., Remme J., De Sole G. Changes in ocular onchocerciasis after two rounds of community-based ivermectin treatment in a holoendemic onchocerciasis focus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991; 85:267-71
- Dadzie K.Y., Remme J., De Sole G. Epidemiological impact of vector control. II. Changes in ocular onchocerciasis. *Acta Leidensia* 1990; 59:127-39
- Dadzie K.Y., Remme J., De Sole G., Boatn B., Alle, E.S., Ba O. and Samba E.M. Onchocerciasis control by large-scale ivermectin treatment. *Lancet*, 1991; 337: 17-24.
- Dadzie K.Y., Remme J., de Sole G., Boatn B., Alley E.S., Ba o and Samba EM Onchocerciasis control by large-scale ivermectin treatment, *Lancet*, 1991; 337:1358-1359
- Dadzie K.Y., Remme J., De Sole G.-Changes in ocular onchocerciasis after two rounds of community-bseid ivermectin treatment in a holo-endemic onchocerciasis focus. *Trans. R. Soc.Trop.Med.Hyg.* 1991; 85:267-271
- Dadzie K.Y., Remme J., Rolland A., Thylefors B. – Ocular onchocerciasis and intensityof infection in the community. II West African Rainforest foci of the vector *Simulium Yahense*. *Trop. Med. Parasit.*, 1980; 40: 348 – 354.

90. Dadzie K.Y., Remme J., Rolland A., Thylefors B. Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. II. West Africa rainforest foci of the vector *Simulium yahense*. *Trop.Med. Parasitol.* 1989; 40:348-54
- Dadzie K.Y., Remme J.; Baker R.H. et al – Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. III West African rainforest foci of the vector *Simulium Sanctipauli*. *Trop. Med. Parasitol.*, 1990; 40: 367 – 382.
- Dadzie K.Y., Rolland A., Thylefors B. The evolution of Ocular Onchocerciasis in the Volta River Basin Area over a period of Five Years of Vector Control. *Trop. Med. Parasit.* 1984; 35:41-46
- Dadzie K.Y.-Onchocerciasis control:the APOC strategy.*Africa Health* 1997; mars:pp 13-15
- Dadzie, K.Y., De Sole, G.; Remme, J.; – Ocular onchocerciasis and intensity of infection in the community. IV. The degraded forest of Serra Leone. *Trop. Med. Parasitol.*, 1992; 43: 75 – 79.
- Dadzie, K.Y., Remme J., Rolland A., Thylefors B.. The effect of 7-8 years of vector control on the evolution of ocular onchocerciasis in West African savana. *Trop. Med. Parasitol.*, 1986; 37:263-270
- De Sole G., Baker R.H.A., Dadzie K.Y., Guillet P., Keita F.M. and Remme J. Onchocerciasis distribution and severity in five West African countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991; 69:689-698
- De Sole G., Giese J., Keita F.M. and Remme J. Detailed epidemiological mapping of three onchocerciasis foci in West Africa. *Acta Trop.*, 1990; 48: 203-213.
- De Sole G., Giese J., Keita F.M. and Remme J. Detailed epidemiological mapping of three onchocerciasis foci in West Africa *Acta Trop.*,1990; 48:203-213
- De Sole G., Remme J., Awadzi K., Accorsi S., Alley E.S., Ba O., et al. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bulletin of the World Health Organization* 1989; 67(6):707-19
100. De Sole. Awadzi K., Remme J., Dadzie K.Y., Ba O., Karam M., Keita F.M. and Opoku No A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. II. Adverse reactions *Trop. Med. Parasitol.* 1989; 40(3):375-382

- Diallo J.S.-Manifestations ophtalmologiques des parasitoses. *Masson ed . Paris* 1985; 358
- Diallo S., Aziz M.A., Lariviere M., Diallo J.S., Diop I., N'Dir O., Bandiane S., Py D., Schulz-Key H., Gaxote P., Victorius A. A double-blind comparison of the efficacy and safety of ivermectin and diethylcarbamazine in a placebo controlled study of Senegalese patients with onchocerciasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1986; 80:927-934
- Druet-Cabanac M., Preux P.M. Bernet-Bernady P. et al.- Onchocercose et épilepsie :mythe ou réalité? *Med.Trop.*1996; 56 Suppl.3:63
- Duke B.O.L. – Onchocerciasis (river blindness). Can it be eradicated? *Parasitol. Today* 1990; 6:82-84
- Duke B.O.L. Onchocerciasis *IN: Johnson GJ, Minassin DC, Weale R, eds. The epidemiology of eye disease. London: Arnold, 1998;227-47*
- Duke B.O.L. A standard method of assessing microfilarial densities on onchocerciasis surveys *World Health Organization, 1962, 27: 629-632*
- Duke B.O.L. Clinical manifestations and geographical differences *In: Research and Control of Onchocerciasis in the Western Hemisphere, pp. 25-28. Publication n° 298 Washington DC: Pan-American Health Organization, 1974,*
- Duke B.O.L. Geographical aspects of onchocerciasis *Annals de La Société Belge de Médecine Tropicale,1974; 61: 179-186.*
- Duke B.O.L. Human onchocerciasis – an overview of the disease, *Acta Leidensia, 1990; 59:9-24*
- 110.** Duke B.O.L., Lewis D.J., Moore P.J., Onchocerca-Simulium complexes I – Transmission of forest and Sudan-savanna strains of *Onchocerca volvulus* from Cameroon, by *Simulium damnosum* from various West African bioclimatic zones. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1966; 60:318-336
- Duke B.O.L., Observations and reflections on the immature stages of *Onchocerca volvulus* in the human host *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1992; 85:103-110
- Duke B.O.L., Soula G., Zea-Flores, et al. Migration and death of skin-dwelling *Onchocerca volvulus microfilarae* after treatment with ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 1991; 42: 25-30

- Duke B.O.L., Zea –Flores G.,Castro J. et Coll- Effects of three-month doses of ivermectin on adult *Onchocerca volvulus*. *Ann.J.Trop.Med.Hyg.* 1992;46:189-194
- Duke B.O.L.,The population dynamics of *Onchocerca volvulus* in the human host. *Trop. Med. Parasitol.* 1993; 44:61-68
- Duke, B.O.L. et al. The *Onchocerca volvulus* transmission potentials and associated patterns of onchocerciasis at four Cameroon Sudan – savana villages. *Trope. Med. Parasitol.* 1975; 26: 143-154
- Duke,B.O.L. The effects of drugs on *Onchocerca volvulus*. Methods of assessment,population dynamics of the parasite and the effects of diethylcarbamazine.*Bulletin of the World Health Organization*, 1968; 39:137-146.
- Dull H.B., Meredith S.E. The Mectizan Doantion Programme – a 10-year report *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1998; 92(suppl 1):569-71
- Duombo O., Soula G., Kodio B., Perrenoud M.- Ivermectine et grossesses en traitement. de masse au Mali *Bull. Soc.Pathol.Exot.* 1992: 85:247-251
- Essomba R.O., Briant M. and Bodart C., The reorientation of primary health care in Cameroon: rationale, obstacles and constraints. *Health Pol. Plann.*, 1993; 8: 232-239
- 120.** Ettyang G. A community-based helth intervention programme in pastoral and agricultural Pokot communities in western Kenya. *Acta Paediatrica*, 1990; 88 (Supl.): 41-42
- Evans, T.G. – Socioeconomic consequences of blinding onchocerciasis in West Africa. *Bull, WHO* 1995; 73, 495 – 506.
- Fairchild G.B., Barreda E.A., DDT as a larvicide against *Simulium*. *J. Econ. Ent.* 1945; 38: 694-699
- Final report of the conference on the eradicability of onchocerciasis. Carter Center. Atlanta, 2002
- Fuglsang H.-Leopard Skin and onchocerciasis. *Trans . R. Soc . Trop. Med. Hyg.* 1983 : 77:881
- Gardon J., Boussinesq M., Kamgno J., et al. effects of standard and high doses of ivermectin on adult worms of *onchocerca volvulus*: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:203-210

- Gardon J., Gardon-Wendel N., Demanga N., Kamgno J., Chipaux J.P., Boussinesq M. Serious reaction after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997;350 (9070):2-3.
- Grácio A.J.S., Charalambous M., Lowry C.A., Shelley A.J., Forte J.A.G., Raybould J. and Nhaque A.T., Onchocerciasis in Guinea Bissau, West Africa, *Abstracts XIIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria*, 1992; Vol. 2: 328
- Grácio A.J.S., Shelley A.J. and Forte J.A.G., Preliminary entomological studies on onchocerciasis foci in Guinea Bissau, *Bull. Soc. Franç. Parasit.* 1990; 8(Supp.2):1144(ICOPA VII)
- Grácio A.J.S., Shelley A.J., Charalambous M., Lowry C.A., Forte J.A.G., Molyneux D. and Nhaque A.T., Onchocerciasis in Guinea, West Africa, *Abstracts and Recommendations 2nd CEC Filarias Network Meeting*, 1991;9:1-8
- 130.** Grácio A.J.S., Shelley A.J., Charalambous M., Lowry C.A., Grácio M.A.A., Forte J.A.G., Raybould J., Molyneux D. and Nhaque A.T., Onchocerciasis in Guinea Bissau, West Africa, *Parasite*, 1994; 1(1S):6-7
- Grácio A.J.S., Shelley A.J., Forte J.A.G., Charalambous M., Lowry C.A., Raybould J. and Nhaque A.T., Contribuição para o estudo da oncocercose na Guiné-Bissau *Livro do Congresso 1as Jornadas de Doenças Infecciosas e de Medicina Tropical, Lisboa 6 a 8 de Maio de 1992*: 0-49
- Grácio A.J.S., Shelley A.J., Raybould J., Charalambous M. and Nhaque A.T., The blackflies (Diptera:Simuliidae) of Guinea Bissau. Systematics, distribution and bioecological data, *Acta Parasitologica Portuguesa*, 1994; 2(1): press
- Grácio, M.A.. Família *Simuliidae*. *Aula IHMT* 2003.
- Grácio, M.A.. Principais Nemátodes parasitas tissulares e linfáticos. *Aula IHMT* 2003.
- Grande Atlas Universal. *Ed. De Reader's Digest Illustrated Atlas of the World*, London 1st. Ed. 1998.
- Guillet P., Seketeli A., Alley E.S., Agoua H., Boatin B.A., Bissan Y., et al Impact of combined large-scale ivermectin distribution and vector control

- on transmission of *Onchocerca volvulus* in the Niger basin, Guinea *Bull. WHO* 1995; 73(2):199-205
- Hall L.R., Peardman E. Pathogenesis of onchocercal keratitis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 12:445-53
- Hbebema J.D.F., van Oortmarssen G.J., Lubbe J.Th.N., van der Maas P.J. The MISCAN simulation programme for the evaluation of screening for disease. *Computer Meth. Prog. Biomedicine*, 1984; 20:79-93
- Hervouet, J.P. – Le mythe des vallées dépeuplées par onchocercose. *Cahiers Geos.* 1990; 18, 1 – 35.
- 140.** Hewitt R.I., Kushner S., Stewart H.W., White E., Wallace W.S. and Subbarow Y., Experimental chemotherapy of filariasis. III. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1947; 32: 1314-1329
- Hissette J. Sur l'existence d'affections oculaires importantes d'origine filarienne dans certains territoires du Congo, *Annales de la Société Belge de Médecine Tropical*, 1931; 11:45-46
- Hocking B. The intrinsic range and speed of flight of insects *Trans R. Entomol. Soc. Lond.* 1953; 104:223-345
- Hoerauf A., Büttner D. W., Adjei O., Pearlman E. Onchocerciasis. Science, medicine and the future. *B.M. Journal*, 2003; 326: 207-210
- Homeida M., Braide E., Elhassan E., Amazigo U.V., Liese B., Benton B., Noma M., Etya'ale d., Dadzie K.Y., Kale O.O. and Sékétéli A. APOC's strategy of community-directed treatment with ivermectin (CDTI) and its potential for providing additional health services to the poorest populations. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2002; 96 (Supl.1), S 93-104.
- Hougard J.M., Poudiougou P., Guillet P., et al. Criteria for the selection of larvicides by the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. *Ann. Trop. Parasitol.* 1993; 87:433-442
- Hunter J.M. River blindness in Nangodi, northern Ghana: a hypothesis of cyclical advance and retreat, *Geog. Review*, 1966 56:398-416
- Johnson C.G. Migration and dispersal of insects by flight, *London Methuen*, 1969; 763pp
- Johnson C.G., Walsh J.F., Davies J.B., Clark S.J., Perry J.N. The pattern and speeds of displacement of females of *Simulium damnosum* Theobald

- s.l. (Diptera:Simulidae) across the Onchocerciasis Control Programme area in West Africa in 1977 and 1978 *Bull. Entomol. Res.*, 1985; 75:73-92
- Johnson G., Minassian D.C., Weale R. (Eds).The Epidemiology of Eye Disease. *London: Chapman and Hall*, 1998
- 150.** Kabore K.J., Cabore J.W., Melaku Z., Druet-Cabanac M., Preux P.M. Epilepsy in a focus of onchocerciasis in Burkina Faso. *Lancet* 1996; 347: 836
- Kaiser C, Kipp W, Asaba G, et al. The prevalence of epilepsy following the distribution of onchocerciasis in a west Ugandan focus. *Bull WHO* 1996; 74:361-67
- Kale O.O. Onchocerciasis: the burden of disease. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1998; 96 (Suppl. 1), S101-S115
- Karam M., Schultz-Key H., Remme J., The population dynamics of *Onchocerca volvulus* after 8 years of vector control in West-Africa. *Acta Trop.*, 1987; 44:445-457
- Katabarwa M., Habomugisha P., Ndyomugenyi R., Agunyo S. Involvement of women in community-directed treatment with ivermectin for the control of onchocerciasis in Rukungiri District, Uganda: a knowledge, attitude and practice study. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2001; 95, 485-494
- Katabarwa M.N., Mutabazi D. Community-directed, ivermectin-treatment Programmes for onchocerciasis control in Uganda : the selection and evaluation of indicators for monitoring sustainability at the district level. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1999; 93: 653-658
- Katabarwa N.M., Mutabazi D., Richards Jr, F.O. Controlling onchocerciasis by community-directed ivermectin treatment programmes in Uganda- why do some communities succeed and others fail? *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2000a; 94, 343-352
- Katabarwa N.M., Richards F.O., Ndyomugenyi R. In the rural Ugandan communities the traditional kinship/clan system is vital to the success and sustainability of the African Programme for Onchocerciasis Control. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2000b; 94, 485-495
- Kirkwood B., Smith P., Marshall T., Prost A. Relationships between mortality, visual acuity and microfilarial load in the area of the

Onchocerciasis Control Programme. *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983; 77, 862 – 868.

Klager S., Withworth J.A.G., Post R.J. et Coll.- How long do the effects of ivermectin on adult onchocerca volvulus persist? *Trop.Med.Parasitol*, 1993;44:305-310

- 160.** Kurtak D. Maintenance of effective control of *Simulium damnosum* in the face of insecticide resistance, *Acta Leidensia*, 1990; 59:95-112

Lariviere M., Vingtain P., Aziz M., Beauvais B., Weimann D., Derouin F., Ginoux J., Schultz-Key H., Gaxotte P., Basset D., Sarfati C. Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement *Lancet*, 1985; ii:174-177

Le Berre R., Contribution à l'étude biologique et écologique de *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae). *Mémoires ORSTOM*, 1966; 17

Lecuona M.O. A oncocercose e o seu interesse médico-social na Guiné Portuguesa. Subsídios para o estudo epidemiológico do foco de Sonaco *Bol. Cult. Guiné Port.* 1960; 15(58):193-237

Lecuona M.O. Nota prévia sobre a existência da oncocercose na Guiné Portuguesa (primeiro caso registado) *An. Inst. Med. Trop.* 1956; 13(1/2):83-87

Lecuona M.O. Primeiros dados sobre a distribuição da oncocercose na Guiné portuguesa *An. Inst. Med. Trop.* 1959; 16(1/4):199-208

Lemos M.M.. Os Portugueses na Guiné. Apontamentos para uma síntese. *CPP* 1996

Luna P., Disturbances of vision in patients harboring certain filarial tumors (*Onchocerca*). *American Journal of Ophthalmology* 1918; 1 (Suppl. 3): 122-125

Mabey D., Whitworthy J.A., Ekstein M., Gilbert C., Maude G., Downham M., The effects of multiple doses of ivermectin on ocular onchocerciasis. A six-year follow-up. *Ophthalmology* 1996; 103: 1001-1008.

Malatt A.E. and Taylor H.R. Onchocerciasis *Infections Disease Clinics of North America*, 1992; 6:963-977

- 170.** Malatt A.E. and Taylor H.R. Onchocerciasis. *Infection disease Clinics of North America*, 1992; 6, 963-997.

- Marshall T.F., Anderson T., Fuglsang H. The incidence of eye lesions and visual impairment in onchocerciasis in relationship to the intensity of the infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 426-34.
- Merck, Sharp and Dohme, Mectizan™, *Product monograph. Merck & Co. Inc. Rahway N.J.* 1988
- Mills A.R. A quantitative approach to the epidemiology of onchocerciasis in West Africa. *Trans. R.Soc.Trop.Med. Hyg.* 1996; 63: 591-602
- Miri E.S. Problems and perspectives of managing an onchocerciasis control programme: a case study from Plateau state, Nigeria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1998; 92 (Supl.1), S121-S128.
- Molineux D.H. Onchocerciasis control in West Africa: current status future of the Onchocerciasis Control Programme. *Parasitol. Today* 1995; 11:399-402
- Monjusiau A.G.M., Lagraulet J., d'Haussy R., Goeckel G.W. Aspects ophtalmologiques de l'onchocercose au Guatemala et en Afrique occidentale. *Bull. WHO*, 1965; 32:339-355
- Moreau J.P., Prost A. and Prod'hon J. Essai de normalisation de la méthodologie des enquêtes clinico-parasitologiques sur l'onchocercose en Afrique de l'ouest *Méd. Trop.* 1978; 38 (1):43-51
- Mota, A.T.. Guiné Portuguesa. *Ed. Agência Geral do Ultramar* 1954.
- Moyou Somo R., Ngosso A., Dinga J.S., et Coll. A community-based trial of ivermectin for onchocerciasis control in the forest of southwestern Cameroon: clinical and parasitologic findings after three treatments. *Ann. J. Trop. Med. Hyg.* 1993; 48:9-13
- 180.** Murdoch I.E., Jones B.R., Cousens S., Liman I., Babalola O.E., Dauda J., et al. Visual field constriction as a cause of blindness or visual impairment. *Bull. WHO* 1997 ; 75 (2):141-6
- Nelson G.S. Human onchocerciasis: notes on the history, the parasite, and the life cycle *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1991; 85:83-95
- Newell E.D., Vyungimana F., Bradley J.E. Epilepsy retards growth and onchocerciasis, in two areas of different endemicity of onchocerciasis in Burundi. *Trans.R.Soc. Trop.Med.Hyg.* 1997; 91:525-527
- Newland H.S., White A., Greene B.M., Murphy R.P. and Taylor H.R. Ocular manifestations of onchocerciasis in a rainforest area of West Africa *Br J. Ophthalmol.* 1991; 75(3) : 163 – 169.

- Newland H.S., Whyte A.T, Greene B., D'Anna S.A., Keyvan-Larijani E., Aziz M.A., Williams P.N., Taylor H.R.. Effect of single-dose ivermectin on human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *Br. J. Ophthalmol.* 1988; 72:561-569
- Ngoumou P. and Walsh J.F. A Manual for Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis. *Document TDR/TDE/ONCHO/93.4* Geneva WHO 1993
- Ngoumou P., Essomba R.O. and Godin C. Ivermectin-based onchocerciasis control in Cameroon. *World Health Forum*, 1996; 17, 25-28
- Nwoke B.E.B. The socio-economic aspects of human onchocerciasis in Africa: present appraisal. *J. Hyg. Epidemiol., Microbiol. And Immunol.* 1992; 34: 37-44
- OMS – Onchocercose. Série de rapports techniques n° 752 OMS, Genève, 1987; 167 . O'Neill J. On the presence of a filaria in "Craw-Craw" *Lancet* 1875, i: 265-266
- Onwujekwe O., Shu E. and Okonkwo P. Can community leaders preferences be used to proxy those of the community as a whole? *Journal of Health Service Research and Policy.* 1999; 4: 133-138
- 190.** Onwujekwe O.E., Shu E.N. and Okonkwo P.O. Community financing of local ivermectin distribution in Nigeria: potential payment and cost-recovery outlook. *Trop. Doctor*, 2000; 30: 91-94.
- Onwujekwe O.E., Shu E.N. and Okonkwo P.O. Willingness to pay for the maintenance of equity of a local ivermectin distribution scheme in Toro, northern Nigeria. *Public Health*, 1999; 113: 193-194.
- Onwujekwe O.E., Shu, E.N., Nwagho D., Akpala C.O.. and Okonkwo P.O. Willingness to pay for community-based ivermectin distribution: a study of three onchocerciasis-endemic communities in Nigeria. *Trop. Med. Int. Health*, 1998; 3: 802-808
- Opello D.O., Ovuga E.B., Ogwal O.. Dermatological problems of onchocerciasis in Nebbi district, Uganda. *East Af. Med. J.* 1995; 72: 295-298
- Ovazza M., Renard J., Balay G. Etude des populations de *Simulium damnosum* Theobald 1903 (*Diptera: Simuliidae*) en zones de gîtes non permanents III – Corrélation possible entre certains phénomènes

- météorologiques et la réapparition des femelles en début de saison des pluies *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1967; 60:79-95
- Ovuga E., Kipp W., Mungherea M., Kasoro S. – Epilepsy and retarded growth in a hiperendemic focus of onchocerciasis in rural western Uganda. *East Afr. Med. J.* 1992; 69:554-556
- Ovuga E., Ogwal-Okeng J.W., Okello D.O.. Social and psychological aspects of onchocercal skin disease in Nebbi District, Uganda. *East Africa. Med. J.* 1995; 72: 449-453
- Pacque M., Elmetts C..M., Dukuly Z..D., et al.- Improvement in severe onchocercal skin disease after a single dose of ivermectin. *Am. J. Med.* 1991; 90:590-594.
- Pacque M., Munoz B., Poetschke G., et al.- Pregnancy out-come after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990; 336:1486-1489
- Patterson K.D. Riverblindness in northern Ghana, 1900-1950. *Disease in African History*, eds Hartwig GW and Patterson KD, Durham,1996; Nc: Duke University pp. 88-117
- 200.** Pearlman E.. Experimental onchocercal Keratitis. *Parasitol. Today* 1996; 12: 261-267
- Philippon B., Bain O. – Transmission de l'onchocercose humaine en zone de savane d'Afrique occidentale. Passage des microfilaries d'*Onchocerca Volvulus Leuck* dans l' hemocèle de la femelle *Simulium damnosum*. *Th Cah. ORSTOM, Serv. Ent. Med. Parasitol.* 1972; 10: 251-261
- Philippon B., Étude de la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Leukart, 1983) par *Simulium damnosum* Theobald 1903, en Afrique Tropicale, *Travaux et Documents de l'ORSTOM*, 1977; 63
- Picq J.J. Onchocercose de savane et de forêt en Afrique de l'ouest et complexe pathogene de l'onchocercose. *Trav Doc Geog. Trop.* 1983; 48: 243 – 252.
- Plaisier A.P., Alley E.S., van Oortmarssen G.J., Boatn B.A., Habbema J.D. Required duration of combined annual ivermectin treatment and vector control in the Onchocerciasis Control Programme in West Africa *Bull. WHO* 1997; 75(3):237-45

Plaisier A.P., van Oortmarssen G.J., Habbema J.D., Remme J. and Alley E.S. ONCHOSIM: a model and computer simulation program for the transmission and control of onchocerciasis *Comp. Meth. Prog. Biomed* 1990; 31 (1): 43-56

Potter A.R. Causes of blindness and visual handicap in Central African Republic. *Br J Ophthalmol.* 1991; 72: 326-8.

Prod'hon J., Lardeux F., Bain O., Hebrard G., Prud'hom J.M. Ivermectine et modalités de la réduction de l'infection des simuliés dans un foyer forestier d'onchocercose humaine. *Ann. Parasit. Hum. Comparée.* 1987; 62:590-598

Prost A. and Prod'Hon J. Le diagnostic parasitologique de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage *Méd. Trop.*, 1978; 38:519-532

Prost A. and Vaugelaude J. La surmortalité des aveugles en zone de savane ouest-africaine *Bull. WHO* 1981; 59:773-776

210. Prost A. Le polymorphisme des onchocercoses humaines est-africaines *Ann. Parasitol. Hum. Comparée.* 1980; 2: 239-245

Prost A. The burden of blindness in adult males in the savanna villages of West Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1986; 80:525-27

Prost A., Hervouet J.P., Thylefors B. Les niveaux d'endémicité dans l'onchocercose. *Bull. OMS* 1979; 57: 655 – 662.

R., Ndiaye J.M., Onchocerciasis. Global Disease Elimination and Eradication as Public Health Strategies. *Bull WHO* 1998; 76 (suppl 2) : 147-149.

Recenseamento Geral da População e da Habitação, 1979. Repertório Nacional das Localidades Recenseadas. *Organização das Nações Unidas.* Bissau 1982.

Remme J., Ba O., Dadzie K.Y. and Karam M. A force-of-infection model for onchocerciasis and its applications in the epidemiological evaluation of the Onchocerciasis Control Programme in the Volta River basin area *Bull. WHO* 1986; 64(5):667-681

Remme J., Ba O., Dadzie K.Y., Karam M. A force-of-infection model for onchocerciasis and its applications in the epidemiological evaluation of the Onchocerciasis Control Programme in the Volta River Basin area. *Bull. WHO.* 1986; 64: 667-681

Remme J., Baker R.H.A., . De Sole G., Dadzie K.Y., Adams M.A., Salley E.S., Avissey H.S.K. and Walsh J.F. A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana.I. Effect on the microfilarial reservoir and the transmission of *Onchocerca volvulus*. *Trop. Med. Parasitol.*, 1989; 40:367-374

Remme J., Dadzie K.Y, Rolland A., Thylefors B. Ocular Onchocerciasis and intensity of infection in the community. I. West African savanna. *Trop. Med. Parasitol.*, 1989; 40: 340-347

Remme J., de Sole G., Dadzie K.Y., Alley E.S., Baker R.H.A., Habbema J.D.F., Plaisier A.P., van Ootmarssen G.J and Samba E.M. Large scale ivermectin distribution and its epidemiological consequences. *Acta Leidensia*, 1990; 59: 177-191.

- 220.** Remme J., Zongo J.B. Demographic aspects of the epidemiology and control of onchocerciasis in West-Africa. In: Service, M., ed. *Demography and vector-borne diseases*. Boca Raton, CRC Press 1989; Ch.24

Renz A., Barthelmess C. and Eisendeiß W. Vectorial capacity of *Simulium damnosum* s.l. populations in Cameroon *Trop. Med. Parasitol.* 1987; 38:344-345

Renz A., Fuglsang H., Anderson J. Studies on the dynamics of transmission of onchocerciasis in a Sudan-savanna area of North-Cameroon IV. The different exposure to *Simulium* bites and transmission of boys and girls and men and women, and resulting manifestations of onchocerciasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1987; 81:253-262

Renz A., Wenk O., Anderson J. and Fuglsang H. Studies on the dynamics of transmission of onchocerciasis in a Sudan-savanna area of North Cameroon V. What is a tolerable level of annual transmission potential? *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2001; 81(3):263-274

Resnikoff S. et al Blindness prevention programme: past, present and future. *Bull. WHO* .2001; 79: 222-226

Richards F., Hopkins D., Cupp E. Programmatic goals and approaches to onchocerciasis. *Lancet* 2000; 355:1663-4

Richards F.O., Boatin B., Sauerbrey M., Seketeli A. Control of onchocerciasis today: status and challenges. *Triends Parasitol.* 2001; 17:558-63

- Ridley H. Ocular onchocerciasis including an investigation in the Gold Coast *Br. J. of Ophtalmol.*, 1945; (Suppl. 10)
- Rodger F.C. The movement of microfilariae of *Onchocerca volvulus* in the human eye from lid to retina. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1959; 53:138-41
- Rodhain J. Observations diverses concernant *Onchocerca volvulus*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1920; 13: 848-858
- 230.** Rolland A. Results of 2 eye examinations carried out with an interval of 6 years in 2 Upper Volta villages where onchocerciasis is endemic. *Bull. WHO* 1974; 51 (3): 257 – 61
- Rolland A., Thylefors B. Aspects évolutifs de l'onchocercose oculaire en Afrique Occidentale, après trois ans de Lutte Antisimulidienne. *Trop.Med. Parasitol.* 1979; 30:482-488
- Rolland A., Thylefors B.- Les bases du traitement et de la prévention de l'onchocercose oculaire. *Société Française de Ophtalmologie ed.Paris*,1983; 134 p.
- Rolland A., Thylefors B., Pairault C., Evolution sur neuf ans de l'onchocercose oculaire dans une communauté villageoise d'Afrique occidentale. *Bull. WHO*, 1978; 56:805-810
- Rothova A., Van der Lelij A., Stilma J.S., Klaassen-Broekema N., Wilson W.R., Barbe R.F. Ocular involvement in patients with onchocerciasis after repeated treatment with ivermectin. *Amer. J. Ophtalmol.* 1990;110 (1):6-16
- Samba E.M. The Onchocerciasis Control Programme in West Africa *Geneva: WHO* 1994
- Sawa J. and Sawa S.C. Quantitative assessment of microfilarial load in onchocerciasis *Trans. . R. Soc. .Trop. Med. Hyg.* 1975; 69: 363-364
- Schultz-Key H. A simple technique to assess the total number of *onchocerca volvulus microfilarae* in skin snips. *Trop.Med. Parasitol.* 1978; 29: 51-54
- Schultz-Key H., Greene B.N., Awadzi K., Lariviere M., Klaeger S., Dadzie K.Y., Aziz M.A. Efficacy of ivermectin on the reproductivity of female *Onchocerca volvulus*. *Trop. Med.Parasitol.* 1986; 37: 89

- Schwartz E.C., Renk J., Hopkins A.D., Huss R., Foster A. A method to determine the coverage of ivermectin distribution in onchocerciasis control programmes *Ann.Trop. Med.Parasitol.* 1998; 92(7):793-6
- 240.** Sékétéli,C.et al The achievements and challenges of the Africa Programme for Onchocerciasis Control (APOC) *.Ann.Trop.Med.Parasitol.* 2002; 99:S15-S28
- Semba R.D.Murphy R.P., Newland H.S. et al.-Longitudinal study of lesions of the posterior segment in onchocerciasis. *Ophtalmol.* 1990; 97:1334-1341
- Sena A.K. A report on the socio-demographic study in the Pru basin. WHO-ONCHO control programme document. Ouagadougou 2001, 45
- Shelley A.J., Vector aspects of the epidemiology of onchocerciasis in Latin América. *Ann. Rev. Ento.*, 1988; 33:337-366
- Soboslay P.T., Newland H.S., White A.T., et al. Ivermectin effect on microfilariae of *Onchocerca Volvulus* after a single oral dose in humans *Trop Med Parasit.* 1987; 38:8-10
- Sutherland I.H. and Campbell W.C. Development, pharmacokinetics and mode of action of ivermectin *Acta Leidensia*, 1990; 59:161-168
- Taylor H.R, Duke B.O.L. and Muñoz B. The selection of communities for treatment of onchocerciasis with ivermectin *Trop. Med. Parasitol.* 1973; 43:267-270
- Taylor H.R. – Ivermectin treatment of ocular onchocerciasis. *Acta Leiden.* 1990; 59: 201-206
- Taylor H.R. Recent developments in the treatment of onchocerciasis *Bull WHO* 1984; 62:509-15
- Taylor H.R., Dax E.M. Ocular onchocerciasis, *chapter 41. Eye. Boston: Little, Brown and Company*, 1986; 653-564
- 250.** Taylor H.R., Duke B.O.L., Munoz B. The selection of communities for treatment of onchocerciasis with ivermectin. *Trop. Med. Parasitol.* 1992; 43: 267 – 270.
- Taylor H.R., Murphy R.P., Newland H.S., et al. Treatment of onchocerciasis: the ocular effects of ivermectin and diethylcarbamazine. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104:863-70

- Taylor H.R., Murphy R.P., Newland H.S., White A.T., D'Anna S.A., Keyvan-Larijani E., Aziz M.A., Cup E.W., Greene B.M. Compararison of the treatment of ocular onchocerciasis with ivermectin and diethylcarbamazine. *Arch Ophtalmol.* 1986; 104: 863-70
- Taylor H.R., Newland H.S., White A.T., Greene B.M., D'Anna S.A., Keyuan-Larijani E., Aziz M.A., et al. Effect of single-doze ivermectin therapy on human *onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *British J. Opthalmol.* 1988;
- Taylor H.R., Pacque M., Munoz B., Greene B.M. Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *Science* 1990; 250: 116-118
- Taylor H.R., Semba R.D., Newland H.S. et al. Ivermectin treatment of patients with severe ocular onchocerciasis. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*1989; 40:494-500
- Teixeira, A.J.S.. Os solos da Guiné Portuguesa. Estudos, ensaios e documentos, nº 100. *Ed. Junta Investigaçao do Ultramar.* 1962.
- Tendeiro J. Estudos sobre simúlios na Guiné Portuguesa *Garcia de Orta* 1963; 11 (2):243-252
- Thylefors B., Brinkmann U.K., The microfilarial load in the anterior segment of the eye. A parameter of the intensity of the infection of onchocerciasis. *Bull. WHO*, 1977; 55: 731-737
- Thylefors B., Philippon B., Prost A. Transmission potentials of *Onchocerca volvulus* and the associated intensity of Onchocerciasis in a Sudan savana area. *Trop. Med. Parasitol.*, 1978; 28: 346-354
- 260.** Thylefors B., Rolland A. Situation dans un foyer d'onchocercose du Mali après treize ans de contrôle antismulidien: aspects oculaires. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1977; 57: 577-582
- Thylefors B., Tonjum A.M. A three-year follow-up of ocular onchocerciasis in an area of vector control. *Bull. WHO* 1980; 58: 107-112
- Tsalikis G The Onchocerciasis Control Programme (OCP) in West Africa: a review of progress. *Health Pol. Plan.*, 1993; 8:349-359
- Umeh R.E. The causes and profile of visual loss in as onchocerciasis – endemic forest – savanna zone in Nigeria. *Ophthalmol. Epidemiol.* 1999; 6: 303-15.

- Van Hoof L. Sur la chimiothérapie de l'onchocercose (note préliminaire) *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1947; 27:173-177
- Vaudelage J., Prost A. Influence de l'onchocercose sur la mortalité et la fécondité des populations infectées. *Document OMS WHO/ONCHO/82.161. OMS. Genève*, 1982; 5p.
- Vlassoff C., Weiss M., Ovuga E.B., Eneanya C., Nwel P.T., Baballa S.S., Awedoba A.K., Theophilus B., Cofie P. and Shabati P. Gender and the stigma of onchocercal skin disease in Africa. *Soc. Sc. Med.* 2000; 50:1353-1354
- Vuong P.N., Wangi S., Sakka L et al. The microfilaria *Monanema martini*: a model for onchocerciasis. Part I – Description and lesions. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1991; 66: 109-120
- Waddy B.B. Prospects for the control of onchocerciasis in Africa with special reference to the Volta River basin. *Bull. WHO*, 1969; 40, 843-858.
- Walsh J.F. Problem of migration of vectors of onchocerciasis in control programmes *Proc. 3rd Sc. Meet. Int. Cent. Ins. Phys. Ecol.*, 1977:70-82
- 270.** Walsh J.F., Davies J.B., Le Berre R.L.. Entomological aspects of the first five years of the Onchocerciasis Control Programme in the Volta River Basin. *Trop. Med. Parasitol.* 1979; 30 :328-344
- White A., Newland H.S., Taylor H.R., Semba R.D., Ertmann K.D., Keyvan-Larijani E., et al. Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of onchocerciasis. *J. Inf. Dis.* 1987; 156 (3):463-470.
- Whitworth J.A.G. Morgan D., Maude G.H., Luty A.J.F., Taylor D.W. A community trial of ivermectin for onchocerciasis in Sierra Leone: clinical and parasitological responses to four doses given at six-monthly intervals. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992; 86 (3):277-280
- Whitworth J.A.G., Gilbert C.E., Mabey D.M., Maude G.H., Morgan D., Taylor D.W. Effects of repeated doses of ivermectin on ocular onchocerciasis community-based trial in Sierra Leone. *Lancet* 1991; 338: 1100-1103.
- Whitworth J.A.G., Morgan D., Maude G.H., Downham M.D., Taylor D.W. A community trial of ivermectin for onchocerciasis in Sierra Leone. Adverse reactions after the first five treatment rounds. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991; 85 (4): 501-505.

- Whitworth J.A.G., Morgan D., Maude G.H., Taylor D.W. Community-based treatment with ivermectin. *Lancet* 1988; ii: 97-98.
- WHO (World Health Organization) Onchocerciasis and its Control.WHO Tech. Re. Seri. *WHO Geneva*: 1995. 852.
- WHO World Health Organization.Ten years of onchocerciasis control in West Africa.OCP/GVA/85.1B 1985.
- WHO, Community Directed Treatment with Ivermectin: Report of a Multi-Country Study. Trop. Dis. Res. (TDR)/AFR/RP/96.1., *WHO Geneva*: 1999.
- WHO, Onchocerciasis and its control.Report of WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control. Tech Rep Ser , *WHO, Geneva*: 1995,852
- 280.** WHO. Epidemiology of onchocerciasis. *Tech Rep Ser WHO Geneva*: 1995, no 852
- WHO. Onchocerciasis, symptomatology, pathology, diagnosis. *Geneva: WHO, 1974*
- Winnen M., Plaisier A.P., Alley E.S., Nagelkerke N.J., Van Oortmarssen G., Boatin B.A., Hablema D., Can ivermectin mass treatments eliminate onchocerciasis in Africa? *WHO*, 2002; 80 (5): 384-391
- Winnen M., Plaisier A.P., Alley E.S., Nagelkerke N.J.D. Van Oortmarssen G., Boatin B. and Habbema J.D.F. Can ivermectin mass treatments eliminate onchocerciasis in Africa? *Bull. WHO* 2000;80(5):384-390
- Withe A., Newland H.S., Taylor H.R., Semba R.D., Erttmann K.D., Keyvan-Larijani E., et al. Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of onchocerciasis. *J. Inf. Dis.* 1987; 156 (3): 463-470.
- World Bank World Development Report: Investing in Health *New York. Oxford University Press*, 1993
- World Health Organisation. Ten years of onchocerciasis control. *Mimeographed Document* 1985; 85. IB.
- World Health Organisation. The prevention of blindness. *WHO Technical Report Series N° 518.WHO, Geneva*, 1973
- World Health Organization Community directed Treatment with Ivermectin.Report of a Multi country Study. Document TDR/AFR/RP/96.1. Geneva.WHO, 1996a

World Health Organization Final Report on the Sustainability of Community Directed Treatment of Onchocerciasis with Ivermectin. Document WHO/APOC/CS/00.1. Geneva:WHO. 2000e

- 290.** World Health Organization Joint USAID/OCCGE/WHO technical Meeting on the Feasibility of Onchocerciasis Control. *Tunis, 1-8 July 1968.* Document WHO-ONCHO/ 69.75. Geneva:WHO. 1969.

World Health Organization Onchocerciasis and its control. WHO. Tech. Rep. Ser. 852: 1-103 1995.

World Health Organization Progress Report of the World Health Organization Jaf-Fac. 4.2. Ouagadougou: *African Programme for Onchocerciasis Control*, 1998b

World Health Organization Report of a Multi-country Study on Community-directed Treatment with Ivermectin. *Document TDR/AFR/RP/96.1. Geneva: WHO* World Health Organization. Investing in Health Research and Development. Report of the Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options Geneva WHO, 1996b

World Health Organization WHO *Expert Committee on Onchocerciasis, Third Report.* Tech. Rep. Ser. No. 752: 1-167, 1987.

World Health Organization WHO Expert Committee on Onchocerciasis, *Third Report.* Tech. Rep. Series N° 752. Geneva:WHO, 1997

World Health Organization African Programme for Onchocerciasis Control Programme Document for Phase I. *Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis* , 1996

World Health Organization African Programme for Onchocerciasis Control. Programme Document for Phase 1 (1996-2001). *Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control.* , 1996a

World Health Organization African Programme for Onchocerciasis Control. Programme Document for Phase 1 . Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control, 1996b

World Health Organization African Programme for Onchocerciasis Control. Report of the Mid-term (Phase 1) External Evaluation of APOC. Document WHO/APOC/CS/00.3. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control. 2000a

- 300.** World Health Organization African Programme for Onchocerciasis Control Programme Document for Phase II. (2002-2007) and Phasing-Out Period (2008-2010) Geneva:WHO. 2001
- World Health Organization Community Directed Treatment with Ivermectin: Geneva WHO, 1996
- World Health Organization Community Directed Treatment with Ivermectin(CTDI): a Practical Guide for Trainers of Community-directed Distributors . Document WHO/APOC/MG/98.5.Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control, 1998
- World Health Organization Cross River State Project Technical Report. Document APOC/NIG/NOTF/CRO/99.1. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control, 1999b
- World Health Organization External Mid-term Evaluation; African Programme for Onchocerciasis Control. Document WHO/APOC/CS/00.3. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control. 2000c
- World Health Organization Final Report on the Sustainability of Community-directed Treatment of Onchocerciasis with Ivermectin. Document WHO/APOC/CS/00.1. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control. 2000d
- World Health Organization Final Report on the Sustainability of Community Directed Treatment of Onchocerciasis with Ivermectin. Document WHO/APOC/CS/00.1. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control. 2000k
- World Health Organization Government of Sudan Project Technical Report.. Document WHO/APOC/SUD/NT/00.1. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control. 2000g
- World Health Organization Guidelines for Analysis of REMO data using GIS. Document TDR/TDF/COMT/98.3. Geneva: WHO , 1998
- World Health Organization Health – a Precious Asset. Geneva: WHO. 2000b
- 310.** World Health Organization Implementation and Sustainability of Community-directed Treatment of Onchocerciasis with Ivermectin:a Multi-country Study(FinalReport) Document TDR/IDE/RP/CTDI/00.1.Geneva. WHO. 2000b

World Health Organization Implementation and Sustainability of Community-direct Treatment of Onchocerciasis with Ivermectin: Report of a Multi-country Study. *Document TDR/IDE/RP/CDTI/00.1*. Geneva: WHO. 2000e

World Health Organization Implementation and Sustainability of Community Direct Treatment of Onchocerciasis with Ivermectin: Report of a Multi-Country Study. Document TDR/IDE/RP/CDTI/00.1. Geneva. WHO. 2000f

World Health Organization Implementation and Sustainability of Community Treatment of Onchocerciasis with Ivermectin: Report of a Multi-country Study. Document TDR/IDE/RP/CDTI/00.1. Geneva:WHO. 2000

World Health Organization International Classification of diseases *Volume I.WHO*, Geneva, 1975

World Health Organization Joint Action Forum Report, Sixth Session, Yaoundé, 2000. *Document WHO/APOC/MG/00.16. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000a

World Health Organization of Mid-term (Phase 1) External Evaluation of APOC..*Document WHO/APOC/CS/00.3. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000i

World Health Organization PAG Mission *World Health Organization Controlo de l'Onchocercose dans la region du Bassin de la Volta: rapport de la Mission d'Assistance Preparatoire aux Gouvernements de Côte d'Ivoire, Dahomey, Gahana, Haute-Volta, Mali, Niger, Togo*. Geneva:WHO. 1973.

World Health Organization Partners' Meeting Report: Long-term Impact Assessment of APOC Operations. *Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000g

World Health Organization Partners' Meeting: Monitoring CDTI Projects. *Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000f

- 320.** World Health Organization Programme Document for Phase 2. Technical Consultative Committee (TCC) Review. *Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2001

World Health Organization Progress Report of the World Health Organization Jaf-Fac. 3.2. Ouagadougou: *African Programme for Onchocerciasis Control*, 1997

World Health Organization Progress Report of the World Health Organization Jaf-Fac. 5.2. Ouagadougou: *African Programme for Onchocerciasis Control*, 1999

World Health Organization Progress Report of the World Health Organization Jaf-Fac. 6.2. Ouagadougou: *African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000a

World Health Organization Progress Report, Joint Action Forum, Fifth Session, The Hague, The Netherlands. *Document WHO/APOC/MG/99.4. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*, 1999a

World Health Organization Report of a Multi-country Study on Community Directed Treatment Ivermectin. Document TDR/AFR/RP/96.1. Geneva:WHO, 1996

World Health Organization Report of Independent Monitoring of CDTI Projects in Uganda. *Document WHO/APOC/CS/00.4. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000h

World Health Organization Report of the International Conference on Primary Health Care, Alma Ata. *Geneva: WHO*, 1978.

World Health Organization Report on a Community-directed Distributors' Involvement in other Health and Development Projects in Zamfara State, Nigeria, 2000. *Document WHO/APOC/CS/00.6. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000c

World Health Organization Report on Assessment of Community-directed Distributors' (CDDs) Involvement in other Health or Development Activities in Kisoro District, South Western Uganda, 2000. *Document WHO/APOC/CS/00.7. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000d.

- 330.** World Health Organization Report on Assessment of Community-directed Distributors' (CDDs) Involvement in other Health or Development Activities in Sudan *Document WHO/APOC/CS/00.8. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control*. 2000e

World Health Organization Report on Assessment of Community-directed Distributors' (CDDs) Involvement in other Health or Development Activities in Cameroon, 2000. *Document WHO/APOC/CS/00.9. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control.* 2000f

World Health Organization Report on Partners' Meeting. Programme Implementation 2. Ouagadougou: *African Programme for Onchocerciasis Control.* 2000b

World Health Organization Supplemental Guide-lines for Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis (REMO) *Document TDR/TDF/ONCHO/95.1.* Geneva WHO 1995b.

World Health Organization The Pan-African Study Group on Onchocercal Skin Disease. Report of a Multi-country Study. *Document TDR/AFR/RP/95.1.* Geneva WHO 1995b.

World Health Organization WHO *Expert Committee on Onchocerciasis, Third Report.* Tech. Rep. Ser. No. 752. Geneva. WHO. 1987.

World Health Organization, Third Report of the Expert Committee on Onchocerciasis: WHO. Tech. Rep. Ser. 752, WHO, Geneva, 1989.

World Health Organization. 25 years of OCP: 1974-1999 *Technical Geneva WHO* 2000j

World Health Organization. Cross River State Project Technical Report. *Document APOC/NIG/NOTF/CRO/00.1. Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control.* 2000

World Health Organization. Economic Impact of Onchocercal Skin Disease (OSD): Report of a Multi-country Study TDR/ Applied Field/ Research Report. Geneva WHO, 1997

340. World Health Organization. Empowering partnerships and communities. *Ouagadougou: African Programme for Onchocerciasis Control* 2001

World Health Organization. Epidemiology of onchocerciasis *f WHO Expert Committee. Technical Report Series n° 752 Geneva WHO.* 1987

World Health Organization. Epidemiology of onchocerciasis: report of WHO Expert Committee. *Tech. Rep. Ser., WHO No. 597,* 1976

World Health Organization. Methods for Community Diagnosis of Onchocerciasis to Guide Ivermectin Based Control in Africa. Report of an

Informal Consultation held in Ouagadougou from 19-21 November 1991
Document TDR/TDE/ONCHOCERCIASIS/92.2. Geneva WHO, 1992

World Health Organization. Onchocerciasis and its control: Report of a WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control *Technical Report Series n° 852* Geneva WHO, 1995

World Health Organization. The Importance of Onchocercal Skin Disease: Report of the Pan-African Study Group on Onchocercal Skin Disease *Document TDR/AFR/RP/95.1*. Geneva WHO 1995b

World Health Organization. The prevention of blindness. *WHO Tech Rep Ser*, 1993; 518.

World Health Organization. Visual Field Testing as a Routine during Ophthalmological Examination of EPI Villages *Document OCP/EAC4.2/83.2*. Geneva WHO, 1983

World Health Organization. WHO Expert Committee on Onchocerciasis. Second Report *Tech. Rep. Ser.*, No 335 Geneva WHO, 1966

